

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Reinhardt

**Veränderung der Knochengeometrie und Knochendichte bei  
pädiatrischen Patienten mit chronisch entzündlichen  
Darmerkrankungen**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Martin Anton Alberer

aus  
München

Jahr  
2010

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Berichterstatter: Frau Prof. Dr. med. S. Koletzko

Mitberichterstatter: PD Dr. Wolfgang Böcker  
PD Dr. Dr. Holger Böhm

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Frau PD Dr. med. S. Bechthold-Dalla Pozza

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 07.10.2010

**In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet.**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Übersicht über chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)</b>	<b>3</b>
1.1.1	Ätiologie	3
1.1.2	Pathologie	5
1.1.2.1	M. Crohn	5
1.1.2.2	Colitis ulcerosa	5
1.1.3	Klinik	6
1.1.3.1	M. Crohn	6
1.1.3.2	Colitis ulcerosa	6
1.1.4	Diagnosestellung	6
1.1.5	Therapie	7
<b>1.2</b>	<b>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Osteopenie/ Osteoporose</b>	<b>8</b>
1.2.1	Definition von Osteopenie und Osteoporose	9
1.2.2	Osteopenie und Osteoporose bei erwachsenen Patienten mit CED	10
1.2.3	Osteopenie und Osteoporose bei pädiatrischen Patienten mit CED	10
1.2.4	Ätiologie von Osteopenie und Osteoporose bei Patienten mit CED	11
1.2.5	Folgeerkrankungen der Osteopenie und Osteoporose bei Patienten mit CED	12
1.2.6	Krankheitsaktivität und Osteopenie/Osteoporose bei CED	13
1.2.7	Glukokortikoide und Osteopenie/Osteoporose bei CED	15
<b>1.3</b>	<b>Ziel der Arbeit</b>	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>17</b>
<b>2.1</b>	<b>Patienten</b>	<b>17</b>
<b>2.2</b>	<b>Methoden</b>	<b>17</b>
2.2.1	Erfassung von Informationen zum Krankheits- und Therapieverlauf	17
2.2.2	Erfassung von anthropometrischen Daten	18

2.2.3	Bestimmung der Knochendichte mittels peripher quantitativer Computertomographie (pQCT)	18
2.2.4	Bestimmung der Muskelfunktion durch Messung der isometrischen Griffstärke	20
2.2.5	Biochemische Parameter	20
2.2.6	Statistische Auswertung	21
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>23</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientenkollektiv</b>	<b>23</b>
<b>3.2</b>	<b>Medikation</b>	<b>25</b>
3.2.1	Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	25
3.2.2	Patienten mit länger bestehender Erkrankung	25
<b>3.3</b>	<b>Anthropometrische Parameter</b>	<b>25</b>
3.3.1	Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	26
3.3.2	Patienten mit länger bestehender Erkrankung	26
<b>3.4</b>	<b>Parameter der Entzündungsaktivität</b>	<b>30</b>
3.4.1	Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	30
3.4.2	Patienten mit länger bestehender Erkrankung	30
<b>3.5</b>	<b>Parameter der Ernährungssituation und Stoffwechsellage</b>	<b>34</b>
<b>3.6</b>	<b>Parameter des Knochenstoffwechsels</b>	<b>38</b>
3.6.1	Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	38
3.6.2	Patienten mit länger bestehender Erkrankung	38
<b>3.7</b>	<b>Korrelation zwischen den laborchemischen Parametern</b>	<b>39</b>
<b>3.8</b>	<b>Knochengeometrie und –dichte (Parameter der pQCT-Messung)</b>	<b>40</b>
3.8.1	Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	41
3.8.2	Patienten mit länger bestehender Erkrankung	41
<b>3.9</b>	<b>Parameter der Muskelgeometrie, -masse und -funktion</b>	<b>43</b>
3.9.1	Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	43
3.9.2	Patienten mit länger bestehender Erkrankung	44
3.9.3	Einflussgrößen auf die Muskelparameter	44
3.9.4	Verhältnis Muskelmasse zu Knochengeometrie	44
<b>3.10</b>	<b>Vergleich zwischen den Patientengruppen mit bzw. ohne systemische Steroidmedikation</b>	<b>56</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>63</b>

<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>72</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>76</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>88</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>93</b>
<b>9</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>94</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung</b>	<b>96</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>97</b>

## 1 Einleitung

Die Erkrankungen M. Crohn, Colitis ulcerosa und Colitis indeterminata bilden zusammen die Gruppe der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und betreffen, insbesondere in den Industrieländern, eine zunehmende Anzahl von Patienten (1). Die Pathogenese dieser Erkrankungen ist dabei weiterhin zu einem großen Teil unklar. Insgesamt scheinen sowohl genetische als auch Umwelt-Faktoren eine wichtige Rolle zu spielen. In der letzten Zeit wurde mit der Entdeckung der *CARD15/NOD2*-Mutationen und ihrer Rolle in der Entstehung des M. Crohn das Wissen über den genetischen Hintergrund der Krankheitsentstehung erweitert (2). Trotz der fehlenden Möglichkeit einer kausalen Therapie konnten durch die Anwendung von gänzlich neuen Behandlungsformen, wie der Verwendung von selektiven TNF- $\alpha$ -Antagonisten (z.B. Infliximab), in den letzten Jahren symptomatische Therapieerfolge erzielt werden. Für die Erhaltung der Krankheitsremission bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Krankheitsaktivität stehen Medikamente wie Azathioprin oder Methotrexat zur Verfügung, die eine länger dauernde Suppression der Krankheitsaktivität ermöglichen (3). Vor allem in der Pädiatrie führt die ausschließliche Gabe von bilanzierten Formelnahrungen (Ernährungstherapie) in vielen Fällen zu einer Krankheitsremission und einem normalen Gedeihen (4). Neben der Kontrolle der Entzündung des Intestinums sind bei der lebenslang bestehenden Erkrankung auch die sekundären Folgen der erhöhten systemischen Entzündungsaktivität und die Nebenwirkungen der verschiedenen Therapieformen, insbesondere der systemischen Steroidtherapie, zu bedenken. So wird z.B. bei erwachsenen Patienten, aber auch bereits bei Kindern, über eine erhöhte Inzidenz von Osteopenie und Osteoporose mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität durch das Auftreten von pathologischen Frakturen und chronischen Schmerzen berichtet (5). Der Ursprung dieser Problematik ist möglicherweise bereits im Kindesalter in einem unzureichenden Aufbau von Knochenmasse und Knochengeometrie zu suchen. Mittels neuer diagnostischer Verfahren, wie der peripheren quantitativen Computertomographie, lassen sich bei geringer Strahlenbelastung diese Parameter auch schon im Kindesalter untersuchen und können Aufschluss über die Pathogenese von Osteopenie und Osteoporose bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen geben. In dieser Arbeit wird die Methodik an einem großen Kollektiv von pädiatrischen Patienten mit

chronisch entzündlichen Darmerkrankungen angewendet und dieses nach Auffälligkeiten von Knochendichte und Knochengeometrie untersucht. Mittels zusätzlicher Labortestungen und klinischer Erhebung der Entzündungsaktivität sollen Risikofaktoren für Osteopenie und Osteoporose bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen identifiziert sowie Möglichkeiten der Prävention diskutiert werden.



## **1.1 Übersicht über chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)**

### **1.1.1 Ätiologie**

Die Ätiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist nicht geklärt. Eine multifaktorielle Genese, also eine Kombination von genetischen Faktoren und Umweltfaktoren, erscheint aber wahrscheinlich.

Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zeigen eine Reihe von Auffälligkeiten, welche z.B. die Barrierefunktion des Darmes, die Fähigkeit des Darmimmunsystems, eindringende Keime auszuschalten sowie die Beziehung zwischen Immunsystem und physiologischer Darmflora betreffen (6). Eines dieser Merkmale ist die höhere Durchlässigkeit der Epithelbarriere des Darmes, die bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, aber auch bei deren Verwandten, nachgewiesen werden konnte (7;8). Dabei findet sich diese erhöhte Epitheldurchlässigkeit bei Patienten aus Risikofamilien bereits vor der klinischen Manifestation der Erkrankung (9).

Ein weiterer wichtiger ätiologischer Faktor scheint eine Störung der angeborenen Immunantwort im Bereich der Epithelschicht zu sein. Bezeichnend dafür ist z.B. die geringere Expression des Toll-like Rezeptor 3 (TLR 3) bei Patienten mit M. Crohn, der von gesunden Epithelzellen neben TLR 5 regelhaft exprimiert wird. Zusätzlich findet sich eine vermehrte Expression von TLR 4 bei Patienten mit M. Crohn und Colitis ulcerosa, der hingegen bei gesunden Epithelzellen normalerweise kaum zu finden ist (10). Eine vermehrte Aktivierung des basolateral lokalisierten TLR 5 bei geschädigter Darmschleimhaut könnte die Inflamationsreaktion in der Darmschleimhaut verstärken (11). Auch scheinen dendritische Zellen durch eine inkorrekte Antwort auf Keime der normalen Darmflora fälschlicherweise eine Th1- bzw. Th17-proinflammatorische Reaktion zu induzieren. Sie zeigen eine verminderte immunregulatorische Funktion und könnten dadurch die Inflammation weiter unterhalten (12-14). Zudem verändern sich gewöhnliche Epithelzellen zu einem aktivierten Phänotyp und aktivieren vermehrt Effektor-T-Zellen (15). Weiterhin findet sich bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine verminderte Entfernung der über- oder autoreaktiven T-Zell-Populationen, und die Balance zwischen regulatorischen und Effektor-T-Zellen ist gestört (16;17). Eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zwischen proinflammatorischen

und antiinflammatorischen T-Zellen scheint dabei der Transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) zu spielen (18).

Als mögliche wichtige Umweltfaktoren werden die Einflüsse von Stillen, des Lebensstils wie z.B. Rauchen, unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten, Berufs- und Ausbildungsstand, Effekte unterschiedlicher Klimata und die Belastung durch Stress diskutiert. Dabei gewährt die Ernährung über die Brust den gestillten Kindern einen gewissen Schutz gegenüber dem Auftreten von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (19). Für Raucher scheint das Risiko, an einem M. Crohn zu erkranken, erhöht zu sein. Im Gegensatz dazu ist ein protektiver Effekt des Rauchens bezüglich des Auftretens von Colitis ulcerosa beschrieben (20).

Bei der Betrachtung der genetischen Risikofaktoren zeigt sich für Verwandte ersten Grades eine Wahrscheinlichkeit von bis zu 23%, ebenfalls an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) zu erkranken (21). Im Rahmen von Konkordanzuntersuchungen bezüglich CED bei eineiigen und zweieiigen Zwillingen findet sich eine höhere Konkordanz bei eineiigen Zwillingen, wobei dieser Effekt bei Patienten mit M. Crohn ausgeprägter erscheint (22-24). Wenn man die Assoziation von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit unterschiedlichen HLA-Typen untersucht, werden bei Patienten mit Colitis ulcerosa eine erhöhte Frequenz von HLA-A11 und HLA-A7 und eine verringerte Frequenz von HLA-A9 bei Patienten mit Morbus Crohn beschrieben (25). Eine wichtige Entdeckung war die Verknüpfung des M. Crohn mit Mutationen im *NOD2/CARD15*-Gen auf Chromosom 16 (26). Dieses Gen scheint eine Rolle in der Aktivierung von nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) zu spielen. Nuclear factor-kappa B stellt einen wichtigen Mediator der Inflammationsantwort dar und führt zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (27). Klinisch findet sich bei Patienten mit Mutationen im *NOD2/CARD15*-Gen eine etwas differente Krankheitsausprägung mit Neigung zur Fibrosierung und Ausbildung von Stenosen, v.a. im Ileum, sowie ein früherer Erkrankungsbeginn (28). Ein weiteres mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziiertes Gen ist *IBD5*, welches sich innerhalb des Zytokinclusters 5q31 befindet. Es wird vor allem mit der perianalen Erkrankung beim M. Crohn assoziiert. Ein Risikofaktor für das Auftreten des M. Crohn im Kindesalter scheint die rs2241880 Allelvariante des *ATG16L1*-Gens (*autophagy 16-like 1 gene*) zu sein (29).

Seit der Erstbeschreibung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen werden auch immer wieder infektiologische Ursachen in Erwägung gezogen. Als mögliche

kausale Erreger werden das Masernvirus, E. coli oder Mycobacterium avium paratuberculosis in der Literatur beschrieben. Die Assoziationen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zeigen sich allerdings als inkonstant und sind möglicherweise im Rahmen einer Fehlbesiedelung des entzündeten Darmes zu sehen (25;30).

### **1.1.2 Pathologie**

#### **1.1.2.1 M. Crohn**

M. Crohn ist eine diskontinuierliche, chronisch-granulomatöse Darmerkrankung, die sich vom Mund bis zum Anus im gesamten Gastrointestinaltrakt (GIT) manifestieren kann. Sie zeigt eine transmurale Entzündung und kann deswegen zur Fistelausbildung oder Stenosierung führen. Makroskopisch typisch ist das Vorhandensein von aphthösen Ulzerationen, die bei Ausbreitung ineinander übergehen können, bis schließlich der Aspekt eines „Kopfsteinpflasterreliefs“ der Schleimhaut entsteht. Histologisch ist sie gekennzeichnet durch das Auftreten von Epitheloidzellgranulomen, die jedoch nur bei etwa der Hälfte der Patienten nachzuweisen sind. Neben gastrointestinalen Symptomen wie Durchfällen, Bauchschmerzen und Gewichtsverlust kommt es auch zum Auftreten von extraintestinalen Symptomen wie z.B. Arthritis, Uveitis, Pyoderma gangraenosum oder Erythema nodosum.

#### **1.1.2.2 Colitis ulcerosa**

Die Colitis ulcerosa (CU) ist eine kontinuierliche Darmerkrankung mit Beginn der Entzündung ab ano und proximalem Fortschreiten. Sie ist begrenzt auf den Dickdarm und die Mukosa. Die Ausbreitung reicht von einer Proktitis bis zur Pankolitis, evtl. mit Übergang der Entzündung in das terminale Ileum im Sinne einer backwash-Ileitis. Fisteln oder Stenosen treten selten auf. Als gefährliche Komplikation steht das toxische Megakolon im Vordergrund. Ebenso wie beim M. Crohn gibt es die Möglichkeit des Auftretens von extraintestinalen Symptomen.

### **1.1.3 Klinik**

#### **1.1.3.1 M. Crohn**

Die klinische Präsentation des M. Crohn (MC) im Kindesalter ist sehr variabel und oft gekennzeichnet durch einen schleichenden Verlauf mit Auftreten von unspezifischen Symptomen. Dabei treten als häufigste Symptome Bauchschmerzen (62 - 95%), Durchfälle (52 - 78%), Gewichtsverlust (43 - 92%), Hämatochezie (14 - 60%) und verzögertes Wachstum (30 - 33%) auf. Weitere Symptome sind Fieber, perianale Veränderungen (25%) und extraintestinale Manifestationen (31;32). Der schleichende Beginn der Erkrankung führt oft zu einer verzögerten Diagnosestellung. Das Befallsmusters bei pädiatrischen Patienten zeigt eine Beteiligung des terminalen Ileums in 50 - 70% der Fälle, dabei hat ca. die Hälfte auch eine Beteiligung des Dickdarms, meist des Colon ascendens. 10 - 20% der Kinder mit MC haben einen isolierten Kolonbefall und 10 - 15% eine diffuse Erkrankung des Dünndarms (32). Eine gastroduodenale Entzündung findet sich bei 30 - 40% der Patienten (33).

#### **1.1.3.2 Colitis ulcerosa**

Die Klinik der Colitis ulcerosa mit meist blutigen Durchfällen (67 - 73%), Gewichtsverlust (22 - 55%) und Bauchschmerzen (33 - 76%) führt anders als beim M. Crohn meist rasch zu einer umfangreichen Diagnostik und einer früheren Diagnosestellung (31;32). Dabei haben zu Beginn der Erkrankung 44 - 49% der Kinder eine rektosigmoidale Entzündung, 36 - 41% eine linksseitige Erkrankung des Kolons und 14 - 37% eine Pankolitis (32).

### **1.1.4 Diagnosestellung**

Neben Anamnese und klinischer Untersuchung, sowie Überprüfung des bisherigen Wachstums und Gedeihens, geben eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und CrP, Anämie, Eisenmangel, erniedrigtes Albumin und eine auffällige Serumelektrophorese Hinweise auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung. An Antikörperdiagnostik stehen für den M. Crohn die Anti-Saccharomyces cerevisiae Antikörper (ASCAs) zur Verfügung. Dabei ist ein kombiniert erhöhter Wert für IgG-

und IgA-ASCAs zu 100% spezifisch für M. Crohn (27;34). Höhere Werte für ASCAs sind assoziiert mit einem früheren Erkrankungsbeginn und fibrostenosierender Erkrankung (27). Für die Diagnostik einer Colitis ulcerosa stehen die perinukleären antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (pANCA) zur Verfügung. Positive Titer für pANCAs sind mit einer Colitis ulcerosa in 60 - 80% der Fälle assoziiert (34). In der weiteren Diagnosestellung sollte zum Ausschluss einer infektiösen Genese eine Stuhluntersuchung auf darmpathogene Keime und Parasiten inklusive Nachweis von Clostridium difficile und dessen Toxin erfolgen. Als Entzündungsparameter im Stuhl dient Calprotectin, ein zytoplasmatisches Neutrophilenprotein, als Hinweis auf eine ausgeprägte Entzündungsaktivität im Darm (35). Zur weiteren Abklärung sollte eine obere und untere Endoskopie mit Biopsieentnahme und Darstellung des terminalen Ileums erfolgen. Zur Visualisation des Dünndarms hat das Hydro-MRT inzwischen das herkömmliche Enteroklysma nach Sellink oder die fraktionierte Magen-Darm-Passage als Methode der ersten Wahl abgelöst. An weiteren neuen Methoden der Dünndarmdarstellung werden in ausgewählten Fällen die Darstellung mittels Videokapselendoskopie oder bei Erwachsenen die Push-Enteroskopie verwendet, wobei erstere Methode wesentlich dabei helfen kann, bei einem Patienten mit Colitis indeterminata die Diagnose eines M. Crohn oder Colitis ulcerosa zu stellen.

### **1.1.5 Therapie**

Das Ziel der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist die dauerhafte Suppression der Entzündungsaktivität und der Erhalt der klinischen Remission mit möglichst geringen Nebenwirkungen. Als Standardmedikation für den leichten bis mittelschweren Befall bei Colitis ulcerosa sowie bei Colitis Crohn und für den Remissionserhalt stehen 5-Aminosalicylate (Mesalamin, Sulfasalazin) als topische orale Medikation mit unterschiedlicher Freisetzungskinetik nach Befallsort oder auch als topische rektale Präparationen zur Verfügung. Als weitere Möglichkeit ist noch die Behandlung mit Antibiotika (Metronidazol, Ciprofloxacin) bei der Behandlung des M. Crohn zu erwähnen.

Für den mittelschweren bis schweren Befall werden Steroide, zum Remissionserhalt und Steroideinsparung Immunsuppressiva wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat eingesetzt. In der Pädiatrie ist die Ernährungstherapie mit Formelnahrungen bei Patienten mit M. Crohn die erste Wahl und zumindest im

Kindesalter der Steroidtherapie bezüglich Remissionsinduktion gleichwertig - bei weniger Nebenwirkungen. Dabei kann mit dieser Therapieform neben einer antiinflammatorischen Wirkung auch eine ausreichende Versorgung mit Nährstoffen, Spurenelementen und Vitaminen erreicht werden, welche eine Verbesserung des Wachstums und Gedeihens ermöglicht. Diese Option besteht bei Patienten mit Colitis ulcerosa leider nicht.

Eine neue Therapiestrategie zur selektiven Immunmodulation ist die Anwendung von Antikörpern (hybrid murin-human oder rein human) gegen Tumor-Nekrosis-Faktor- $\alpha$  (z.B. Infliximab). Dies dient als effektive Therapie bei Patienten ohne Ansprechen auf herkömmliche Therapieformen oder ist besonders wirksam bei M. Crohn-Patienten mit einem ausgeprägten perianalen Auftreten von Fisteln. Allerdings kann es bei dieser Therapie zur Bildung von Antikörpern, Auftreten von allergischen Reaktionen und zur Reaktivierung von Infektionen wie z.B. Tuberkulose, Histoplasmose oder Hepatitis B kommen. In letzter Zeit wurde über das Auftreten von T-Zell-Lymphomen im Zusammenhang mit der Kombinationstherapie von Infliximab und Azathioprin berichtet (36).

Für die Therapie von lokalisiertem Befall z.B. im terminalen Ileum oder Ausbildung von Strikturen bei Crohn-Patienten bzw. als Ultima Ratio bei therapierefraktären Patienten mit Colitis ulcerosa bietet sich die chirurgische Resektion bzw. Strikturoplastik des betroffenen Darmabschnitts an. Dabei bedeutet eine Proktokolektomie im Falle der Colitis ulcerosa eine "Heilung" der Erkrankung, wenngleich Komplikationen bei Anlage eines J-Pouches häufig sind.

## **1.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Osteopenie/Osteoporose**

Durch die Chronizität der Erkrankungen und die bisher fehlende Möglichkeit einer kausalen Therapie bestimmen den Krankheitsverlauf der Patienten nicht nur die Krankheitsschübe, sondern immer mehr die Folgeerscheinungen der lebenslangen Erkrankung und die Nebenwirkungen der notwendigen Pharmakotherapie, insbesondere der Glukokortikoide. Eine erhöhte Prävalenz von Osteopenie und Osteoporose bei Kindern und Erwachsenen mit CED wurde in zahlreichen Studien beschrieben (37-48).

### 1.2.1 Definition von Osteopenie und Osteoporose

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert die Osteoporose als eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine geringe Knochenmasse und durch eine Zerstörung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist und eine erhöhte Knochenfragilität und Anfälligkeit für Frakturen zur Folge hat (49). Durch die Densitometrie kann eine quantitative Verringerung der Knochenmasse erfasst werden. Im Erwachsenenalter wird dabei folgende Unterteilung getroffen: Liegt die Knochendichte (BMD: bone mineral density) im Bereich von  $-1$  bis  $-2,5$  Standardabweichungen (SD) unter dem durchschnittlichen Wert für einen jungen Erwachsenen, spricht man von Osteopenie. Bei  $-2,5$  Standardabweichungen oder dem Auftreten von pathologischen Frakturen liegt laut WHO-Definition eine Osteoporose vor (50).

Diese Definition, die sich an der Knochendichte eines jungen gesunden Erwachsenen orientiert, kann nicht auf das Kindesalter übertragen werden. Nach einem Positionspapier der International Society for Clinical Densitometry ist es im Kindesalter nicht möglich, die Diagnose Osteoporose allein auf der Basis von densitometrischen Kriterien zu stellen. Vielmehr ist es nötig, dass eine klinisch relevante Frakturanamnese und ein erniedrigter Knochenmineralgehalt oder eine erniedrigte Knochendichte vorliegen. Eine klinisch relevante Frakturanamnese wird dabei als das Auftreten von einem oder mehr der folgenden Ereignisse bezeichnet: eine Fraktur der langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten, eine vertebrale Kompressionsfraktur oder zwei oder mehr Frakturen der langen Röhrenknochen der oberen Extremitäten. Ein zu geringer Knochenmineralgehalt (bone mineral content: BMC) oder eine zu geringe Knochendichte (bone mineral density: BMD) sind als ein BMC oder BMD Z-Score kleiner oder gleich  $-2,0$  definiert. Ein Z-Score zwischen  $-1,0$  und  $-2,0$  wird dabei als unterer Bereich des Normalen bezeichnet. Dabei muss der Z-Score für Alter, Geschlecht und Körpergröße adjustiert werden (51).

Während des Kindes- und Jugendalters wird das Skelettsystem aufgebaut. Diese Phase wird als bone modeling bezeichnet. Mit dem 25. – 30. Lebensjahr ist in der Regel die Knochengipfelmasse (peak bone mass) erreicht. Danach bleibt die Knochenmasse stabil, wobei der Knochen kontinuierlich erneuert wird (bone remodeling). Erst im höheren Lebensalter wird die Bilanz negativ, und es kommt zum altersabhängigen Knochenverlust. Aus diesen physiologischen Vorgängen wird

ersichtlich, dass eine Störung im Knochenaufbau in der Kindheit und besonders während der Pubertät später nicht mehr oder nur sehr schwierig zu korrigieren ist. Die Knochengipfelmasse ist absolut verändert, und der altersbedingte Knochenverlust beginnt von einem niedrigeren Niveau.

### **1.2.2 Osteopenie und Osteoporose bei erwachsenen Patienten mit CED**

In verschiedenen Querschnitts- und Fall-Kontroll-Studien konnte für erwachsene Patienten mit CED eine Prävalenz von 16 - 78% für Osteopenie und Osteoporose nachgewiesen werden (37-44;46-48). Dabei scheint sich eine höhere Prävalenz für Osteoporose bei Patienten mit Morbus Crohn verglichen mit Patienten mit Colitis ulcerosa abzuzeichnen (43;44;48;52). Als Risikofaktoren für die Entwicklung von Osteopenie und Osteoporose bei CED gelten: Einnahme von Glukokortikosteroiden, Krankheitsaktivität, Malnutrition (besonders Mangel an Kalzium, Vitamin D und evtl. auch Vitamin K), Rauchen und Mangel an körperlicher Aktivität.

### **1.2.3 Osteopenie und Osteoporose bei pädiatrischen Patienten mit CED**

In den letzten Jahren konnte in mehreren Studien und Fallserien an pädiatrischen Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bereits im Kindesalter eine verringerte Knochenmasse festgestellt werden (53;54). Auch bei pädiatrischen Patienten konnten unterschiedliche Risikofaktoren für eine verringerte Knochendichte ausgemacht werden. Dabei zeigten sich die Assoziationen in den verschiedenen Studien häufig als inkonstant, insbesondere was die Bewertung des Einflusses von Glukokortikoiden auf die Knochendichte betrifft. Dies mag zum Teil an den unterschiedlichen Untersuchungsmethoden liegen, die angewandt wurden. Aber auch bei der Auswertung der Daten, insbesondere bei Beurteilung der Knochendichte mittels der Dual Energy X-ray Absorptiometry kurz DXA genannt, müssen viele Faktoren wie z.B. Wachstumsverzögerung, verspäteter Pubertätseintritt und veränderte Knochengeometrie bei pädiatrischen Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen berücksichtigt werden. Im Allgemeinen werden die gemessenen Parameter anhand der Werte einer Referenzpopulation in sogenannte Z-Scores umgewandelt, wobei eine Korrektur für das Alter und das Geschlecht erfolgt. Vom Messwert wird dabei der Mittelwert für die jeweilige Referenzgruppe



subtrahiert und das Ergebnis in Standardabweichungen der Referenzgruppe zum Mittelwert der Referenzgruppe angegeben. Häufig ist bei den Kindern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen schon bei Diagnose eine Wachstumsverzögerung und Verzögerung der Knochenentwicklung nachweisbar. Daher ist es oft notwendig, nicht nur nach Alter und Geschlecht, sondern auch nach Körpergröße und Knochenalter zu korrigieren. Auch nach Korrektur der Z-Scores bezüglich Knochenalter und Körpergröße fanden sich in einer Studie an 43 pädiatrischen Patienten mit M. Crohn und einem Durchschnittsalter von 12 Jahren bei 26 - 30% der Patienten abnormal niedrige Werte für die Knochenmasse (55). In einer weiteren Studie an 90 pädiatrischen Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zeigte sich bei 8% der Mädchen und 20% der Jungen eine bezüglich der Knochengeometrie korrigierte volumetrische Knochendichte von unter  $-2$  SD der Norm (56). Bei Ahmed et al. reduzierte sich der prozentuale Anteil von Kindern und Jugendlichen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die eine verringerte Knochendichte in der DXA-Messung aufwiesen, nach Korrektur bezüglich Knochengeometrie deutlich. Aber von initial 65% wiesen schließlich doch noch 22% der Patienten eine moderate bis schwere Osteopenie auf (57). Dabei zeigt sich eine Verringerung der Knochendichte nicht nur bei Patienten mit bereits schon seit längerer Zeit bekannter Erkrankung. Auch bei Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung z.B. bei pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn konnte eine verringerte Knochenmineralisation festgestellt werden (53;54).

#### **1.2.4 Ätiologie von Osteopenie und Osteoporose bei Patienten mit CED**

Die Ursachen für den Verlust an Knochendichte bei CED scheinen multifaktoriell zu sein und beinhalten neben der chronischen Entzündungsaktivität den systemischen Gebrauch von Glukokortikoiden, Malnutrition, Mangel an Vitamin D und Vitamin K, Veränderung des Hormonhaushalts mit verspäteter Pubertät sowie den Mangel an körperlicher Aktivität (58-61). Bezüglich des Gebrauchs von Glukokortikoiden werden in der Literatur als Risikofaktoren für eine niedrige Knochenmasse oder -dichte die kumulative Dosis an Glukokortikoiden (53;60;62;63) und die Höhe der Dosis (60) angegeben. Weitere mit einer niedrigen Knochendichte korrelierende Faktoren sind die Diagnose M. Crohn gegenüber Colitis ulcerosa, die Dauer der Erkrankung (55), die Anzahl der Krankenhauseinweisungen (60;64), die Anzahl der im Krankenhaus

verbrachten Tage, die Schwere und Aktivität der Erkrankung, sowie die Notwendigkeit der Ernährung über eine nasogastrale Sonde und der totalen parenteralen Ernährung (60). Dabei stellen die beiden zuletzt genannten Faktoren Marker für die Krankheitsaktivität dar und sind keine Risikofaktoren an sich. Eine niedrige Knochendichte scheint nicht mit der Lokalisation der Erkrankung (53;55;60;63), dem Geschlecht der Patienten (55;60;62), intestinalen Resektionen (60;62) und der Dauer der Symptome (60) zu korrelieren. Aber auch genetische Faktoren mit Überwiegen bestimmter Polymorphismen bei dem *Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten*-Gen und *Interleukin-6*-Gen werden diskutiert (65). Diese Risikofaktoren werden in den verschiedenen Studien nicht übereinstimmend bewertet. So bedarf es noch weiterer Forschungsarbeiten, um die entscheidenden Einflussgrößen aufzudecken, die Patienten mit CED für eine zu niedrige Knochenmasse und -dichte prädisponieren. Mit dem daraus gewonnenen Wissen könnten Risikogruppen besser definiert werden, um eine Primär- und Sekundärprophylaxe rechtzeitig und suffizient zu betreiben. Bei konsequenter medikamentöser und diätetischer Therapie scheinen Knochenveränderungen auch bei bereits klinisch manifester Verringerung der Knochenmasse z.T. reversibel zu sein (61).

### **1.2.5 Folgeerkrankungen der Osteopenie und Osteoporose bei Patienten mit CED**

Osteopenie und Osteoporose können zu schwerwiegenden Folgeerkrankungen wie vertebrealen Kompressionsfrakturen führen, die schwere und chronische Schmerzen, Größenverlust, Deformitäten der Wirbelsäule und Behinderung zur Folge haben. Bei erwachsenen Patienten mit CED finden sich in der Literatur zum Teil hohe Prävalenzen für das Auftreten von symptomatischen und asymptomatischen vertebrealen Kompressionsfrakturen (37;45;66;67). Bis zu einem Drittel der Patienten, waren jünger als 30 Jahre (45). Semeao et al. beschrieben Wirbelkörperfrakturen bei pädiatrischen Patienten, wobei der jüngste Patient bei Diagnose der Frakturen 10 Jahre alt war. Bei den insgesamt fünf Kindern und Jugendlichen mit CED waren die thorakale und die lumbale Wirbelsäule an multiplen Stellen betroffen. Die Patienten litten alle an einem schweren M. Crohn (68).

### **1.2.6 Krankheitsaktivität und Osteopenie/Osteoporose bei CED**

Neben dem Gebrauch von Glukokortikoiden dürfte die Krankheitsaktivität selbst einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung der niedrigen Knochenmasse bei Patienten mit CED haben. Thearle et al. berichteten über einen 12-jährigen Patienten mit M. Crohn ohne bisherige Steroidtherapie, der eine schwere Osteoporose sowie multiple kollabierte Wirbelkörper aufwies. Nach Behandlung des M. Crohn verbesserte sich sein Wachstum, und es zeigte sich eine deutliche Erholung der vertebrealen Knochenmineraldichte und -struktur (61). An einem Mausmodell zeigten Hyams et al., dass ein bislang unbekannter Faktor im Serum von Patienten mit aktivem M. Crohn die Mineralisation des knöchernen Schädeldaches beeinträchtigte, was bei Serien von Patienten mit Colitis ulcerosa und von Gesunden nicht der Fall war (69). Eine Möglichkeit, durch die die Krankheitsaktivität den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen könnte, sind die erhöhten Werte für proinflammatorische Zytokine, die während eines Krankheitsschubs, aber auch während einer Phase mit schwelender Entzündungsaktivität, bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vorliegen. Als Beispiele seien Interleukin-1, Interleukin-6 und TNF- $\alpha$  genannt. Diese Zytokine verringern die Knochenbildung durch Suppression von Funktion und Differenzierung der Osteoblasten (70-73). Zudem steigern diese Zytokine die Knochenresorption (74;75). Dabei scheint der Effekt über das RANK/RANKL/Osteoprotegerin-System vermittelt zu werden, das die Schaltstelle zwischen Knochenstoffwechsel und Inflamationsreaktion im Körper bildet. RANK steht für receptor activator nuclear factor kappa B, RANKL ist der dazu passende Ligand. Osteoprotegerin wirkt als Antagonist zu RANKL. RANKL und dessen lösliche Form sRANKL stimulieren durch Bindung an RANK die Osteoklasten und somit den Knochenabbau (76). Das Zusammenspiel von RANK und Osteoprotegerin scheint entscheidend für Homöostase des Knochens zu sein. RANKL und sRANKL werden außer von Knochenmarkstromazellen und Osteoblasten auch von aktivierten T-Zellen gebildet. Osteoprotegerin wird von Monozyten und Makrophagen sowie dendritischen Zellen sezerniert (77). TNF- $\alpha$  kann nun die Osteoklastenbildung durch Induktion von RANKL auf mesenchymalen Zellen und aktivierten T-Lymphozyten steigern (78-80). Weiterhin fördert TNF- $\alpha$  die Osteoklasten direkt durch Bindung an den TNF-Rezeptor-1, der sich an der Oberfläche von Monozyten befindet.

Auch IL-1 induziert die Bildung von RANKL. Zudem scheint es ein wichtiger Faktor in der durch TNF- $\alpha$  getriggerten Knochenresorption zu sein (81-83). Bei Abwesenheit von IL-1 kann TNF- $\alpha$  eine nur sehr eingeschränkte Knochenresorption induzieren, was an der verminderten, durch IL-1 regulierten, RANK-Expression zu liegen scheint. Osteoklastenvorläufer werden dadurch resistenter auf die Stimulation durch RANKL. Auch IL-6 ist ein wesentlicher Faktor der Osteoklastengnese und stimuliert ebenfalls die Expression von RANKL (84;85). Als weiterer Faktor, der Einfluss auf den Knochenstoffwechsel über das RANK/RANKL/Osteoprotegerin-System nehmen kann, wird IL-17 beschrieben. Dabei induziert das Zytokin die Expression von TNF- $\alpha$  und ist somit ein Trigger für die Osteoklastenbildung (86).

Die Auswirkungen des RANK/RANKL/Osteoprotegerin-Systems auf den Knochenstoffwechsel konnten auch im Tierversuch erfolgreich untersucht werden. In einem Mausmodell mit IL-2-Defizienz und spontan entstehender Colitis fanden sich initial erhöhte Werte für RANKL und ein im Verlauf deutlich werdender Knochenverlust. Zwar zeigten sich auch erhöhte Werte für den Gegenspieler Osteoprotegerin, diese konnten aber den Knochenverlust nicht kompensieren. Im Verlauf des Experiments sanken die Werte für sRANKL erneut ab, die Werte für Osteoprotegerin stiegen weiter an. Dies wurde als Reaktion im Sinne der Erhaltung der Knochenhomöostase, mit Versuch die nachteiligen Effekte der Inflammation auf den Knochen zu verringern, gedeutet. In einem weiteren Experiment konnte gezeigt werden, dass exogen zugeführtes Osteoprotegerin den Knochenverlust umkehren kann und einen positiven Effekt auf die intestinale Inflammation hervorruft (87). Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen finden sich ähnliche Veränderungen des RANK/RANKL/Osteoprotegerin-Systems wie im Mausmodell mit erhöhten Osteoprotegerin-Werten, wobei eine negative Korrelation zwischen Osteoprotegerin und der Knochendichtewerte am Femurhals und der lumbalen Wirbelsäule gezeigt werden konnte (77). Osteoprotegerin scheint auch hier die negativen Auswirkungen von RANKL auf den Knochen nicht ausreichend kompensieren zu können. Ein weiteres Zytokin, Interferon- $\gamma$ , hat ebenfalls über Aktivierung von T-Zellen und vermehrte Freisetzung von TNF- $\alpha$  und RANKL negative Auswirkungen auf die Knochenmasse. Insgesamt können also die wesentlichen Entzündungsmediatoren im Rahmen der chronisch entzündlichen Darmerkrankung direkt oder über den Weg des RANK/RANKL/Osteoprotegerin-Systems den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen.

### **1.2.7 Glukokortikoide und Osteopenie/Osteoporose bei CED**

Glukokortikoide beeinflussen den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte vielfältig. Sie haben einen suppressiven Effekt auf die Osteoblastogenese und fördern die Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten und führen damit zu einer verringerten Knochenbildung und Knochensubstanz (88). Glukokortikoide rufen eine verstärkte Knochenresorption hervor, indem sie die Lebensspanne der Osteoklasten verlängern (89). Zudem fördern sie einen Calciumverlust über die Nieren und den Darm. Diese negative Calciumbilanz kann zu einem verstärkten Knochenumbau mit erhöhter Osteoklastenaktivität im Rahmen eines sekundären Hyperparathyreoidismus führen (90). Weiterhin kann eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie die physiologische Sekretion des Wachstumshormon (GH) über eine Erhöhung des Somatostatin-Tonus abschwächen (91). Glukokortikoide können das Erreichen der Spitzenknochenmasse (peak bone mass) beeinträchtigen, indem sie auf gonadaler Ebene eine Störung sowohl der LH/FSH-Sekretion als auch der peripheren Sexualsteroiden bewirken (92;93). Klinisch manifestiert sich dies in einer verspäteten Pubertätsentwicklung.

Dass sich das Meiden von Glukokortikoiden durch Einsatz einer intensivierten Ernährungstherapie günstig auf die Knochendichte auswirkt, zeigt eine englische Studie an 95 Frauen mit M. Crohn (94). Patientinnen, die mit einer Gesamtdosis von mehr als 5 g Prednison behandelt worden waren, hatten im Vergleich zu nach Alter und Geschlecht angeglichenen Kontrollpersonen eine signifikant geringere Knochendichte, während Patientinnen, die vorwiegend mit Ernährungstherapie und mit nur wenig (Gesamtdosis < 5 g) oder keinen Steroiden therapiert wurden, sich nicht von der Altersnorm unterschieden.

Dabei ist der Effekt der Glukokortikoidtherapie auf den Knochen und das Wachstum nur schwer von den negativen Effekten der Entzündungsaktivität der Grunderkrankung abzugrenzen, zu deren Therapie sie gegeben werden. Patienten mit hoher Erkrankungsaktivität sind somit den kombinierten negativen Einflüssen von krankheitsbedingter Inflammation und den Therapienebenwirkungen auf den Knochenstoffwechsel ausgesetzt.

### **1.3 Ziel der Arbeit**

In dieser Arbeit wird die Knochendichte und Knochengeometrie an einem großen Kollektiv von pädiatrischen Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit Hilfe der dreidimensionalen peripheren quantitativen Computertomographie untersucht. Durch die Anwendung dieser Methode kann durch Messung des Gesamtmuskelquerschnitts auch der Einfluss der Muskelmasse auf die Knochendichte und Knochengeometrie beurteilt werden. Mittels zusätzlicher Laboruntersuchungen und klinischer Erhebung der Entzündungsaktivität sollen Risikofaktoren für Osteopenie und Osteoporose bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen identifiziert sowie Möglichkeiten der Prävention herausgearbeitet werden.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patienten**

In die Untersuchung wurden alle pädiatrischen Patienten mit einer M. Crohn- oder Colitis ulcerosa-Erkrankung eingeschlossen, die sich im Zeitraum von Februar 2003 bis April 2006 ambulant in der gastroenterologischen Spezialambulanz im Dr. von Haunerschen Kinderspital vorstellten oder stationär aufgenommen wurden, die Einschlusskriterien erfüllten und bei denen keine Gründe für einen Ausschluss vorlagen. Als Einschlusskriterien galten Patienten mit M. Crohn oder Colitis ulcerosa, deren Diagnose durch Anamnese, Endoskopie, Histologie und Bildgebung gesichert werden konnte, ein Alter  $\geq 6$  Jahre sowie das Vorliegen des Einverständnisses des Patienten und/oder der Eltern. Die Diagnosestellung erfolgte dabei unter Beachtung der Diagnosekriterien der CED-Arbeitsgruppe der European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) (95). Als Ausschlusskriterien galten eine vorausgegangene Dünndarmresektion  $>100$  cm, die Anlage eines Ileostomas, klinisch relevante Erkrankung von Leber, Niere, Herz, rheumatische Erkrankungen, Diabetes mellitus oder andere endokrinologische Erkrankungen sowie eine vorausgegangene Behandlung mit Calcitonin, Bisphosphonaten, Wachstumshormon oder anabolen Steroiden.

### **2.2 Methoden**

#### **2.2.1 Erfassung von Informationen zum Krankheits- und Therapieverlauf**

Aus der Krankenakte wurden der Zeitpunkt des Beginns der Krankheitssymptome, der Zeitpunkt der Diagnosestellung, die Krankheitslokalisation, frühere chirurgische Eingriffe, das Auftreten von pathologischen Frakturen oder Knochenschmerzen und die Medikation, insbesondere die kumulative Steroiddosis in mg Prednisonäquivalent, erhoben.

Als klinisches Maß der Krankheitsaktivität erfolgte prospektiv zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung die Berechnung des Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) bei Patienten mit M. Crohn (96). Dabei bezeichnet ein Wert von 0 bis 10 Punkten eine fehlende Krankheitsaktivität, ein Wert von 11 – 30 Punkten eine

milde Krankheitsaktivität und ein Wert von 31 Punkten oder mehr eine mittlere bzw. schwere Krankheitsaktivität. Der Colitis-Index wurde bei Patienten mit Colitis ulcerosa erhoben (97). Bei beiden Krankheitsentitäten erfolgte die Bestimmung des modifizierten Lloyd-Still-Index nach Bunn (98). Bei diesem Index zeigt ein Wert von über 65 Punkten eine leichte Krankheitsaktivität, ein Wert von 35 – 65 eine mittlere und ein Wert kleiner 35 eine hohe Krankheitsaktivität an. Bei Patienten mit bereits länger bestehender Erkrankung wurden durchschnittliche Aktivitätsindizes aus den Werten der letzten 4 Indizes, die im Abstand von jeweils 3 Monaten erhoben wurden, berechnet und somit ein Maß für die Krankheitsaktivität im Zeitraum von einem Jahr vor der Messung bestimmt.

### **2.2.2 Erfassung von anthropometrischen Daten**

An anthropometrischen Daten erfolgte die Messung der Größe im Stehen mittels eines Stadiometers (Ulmer Stadiometer, Prof. E. Heinze, Ulm) auf den nächsten Millimeter genau. Das Gewicht wurde auf 0,1 kg genau mit einer elektronischen Waage (Seca 753 E, Vogel und Hanke, Hamburg) gemessen, wobei die Kinder nur mit Unterwäsche bekleidet waren. Das Alter wurde auf zwei Dezimalen nach dem Komma berechnet. An Vergleichsdaten wurden die Werte aus der deutschen Querschnittsstudie und longitudinalen Wachstumsstudie von Brandt und Reineken herangezogen (99). Die Bestimmung des Knochenalters erfolgte durch ein Röntgenbild der linken Hand und nachfolgende Auswertung nach der Methode von Greulich und Pyle (100). Das Stadium der sexuellen Entwicklung wurde für die Brustentwicklung und den Genitalstatus bei Mädchen und für den Genitalstatus bei Jungen nach der Methode von Tanner erhoben (101;102). Die Tanner-Stadien wurden folgendermaßen eingeteilt: präpubertär (Tanner-Stadium 1), frühe Pubertät (Tanner-Stadien 2 und 3), Adoleszenz (Tanner-Stadien 4 und 5). Das Alter in den verschiedenen Tanner-Stadien wurde mit den Normwerten nach Prader verglichen (103).

### **2.2.3 Bestimmung der Knochendichte mittels peripher quantitativer Computertomographie (pQCT)**

Der Knochenmineralsalzgehalt wurde mittels peripherer quantitativer Computertomographie (pQCT) (XCT 2000, Stratec, Deutschland) am distalen



Unterarm (Radius) der nicht dominanten Hand gemessen (Abb. 19, 20). Der pQCT-Scanner ist mit einer Röntgenröhre mit niedriger Energie (38keV) ausgerüstet. Die effektive Strahlenbelastung beträgt ca. 0,1  $\mu$ Sv von einer Strahlungsquelle von 45 kV bei 150  $\mu$ A. Für die Messung wird der Arm auf einer strahlendurchlässigen Handschiene gelagert, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Zu Beginn der Untersuchung wird ein digitaler Scan des Unterarmes angefertigt, um den Messpunkt exakt zu definieren. Der erste Messpunkt am Radius ist 4% der Unterarmlänge (gemessen vom Processus styloideus der Ulna bis zum Olecranon) vom distalen Gelenkspalt entfernt. Eine einzelne 2 mm dicke Schicht bei einer Voxelgröße von 0,4 mm wird aus 72 verschiedenen Winkeln aufgenommen. Der Computer sucht die äußere Knochenkontur des Radius auf und berechnet die Knochendichte für den Gesamtknochen, für die Spongiosa (45% aus der Knochenmitte) und für die Kortikalis mit Subkortikalis (Gesamtschnitt minus Spongiosaanteil). Die Ergebnisse werden als volumetrische Knochendichte (bone mineral density; BMD) in  $\text{mg}/\text{cm}^3$ , bezogen auf eine Kalibrierung mit einem Hydroxyapatitphantom, angegeben. Ein zweiter Messpunkt befindet sich bei 65% der Unterarmlänge. Dieser Messort stellt den größten Unterarmdurchmesser mit einer 98% Wahrscheinlichkeit dar. Er ermöglicht neben der Messung der kortikalen und der Gesamtdichte auch die Bestimmung der Muskelquerschnittsfläche als Muskelmassenäquivalent. Zusätzlich kann die Fettquerschnittsfläche bestimmt werden. Geometrische Untersuchungen des Knochens erlauben die Messung der periostalen und endostalen Durchmesser und Radien sowie die Berechnung von Biege- und Scherkräften mittels der Herstellersoftware. Die Bestimmung des Quotienten aus Knochenmineralmasse und Muskelquerschnittsfläche erlaubt die Beurteilung der Adaptation des Knochens an die auf ihn einwirkenden Kräfte (104). Normwerte für das pQCT XCT 2000 wurden durch Messung von 371 gesunden Probanden zwischen 5 und 23 Jahren im Rahmen der DONALD-Studie des Forschungsinstituts für Ernährung erstellt (105;106).

Es wurden nur Messungen von guter Qualität ohne Bewegungsartefakte in die Analyse miteinbezogen. Um die Variabilität der Messung zu bestimmen, wurde der Vorarm von 6 erwachsenen Freiwilligen dreimalig nach jeweiliger Repositionierung des Vorarms gemessen. Die Vergleichspräzision betrug 1,08% für die trabekuläre Knochendichte an der Metaphyse, 1,30% für die Messung der Gesamtquerschnittsfläche und 1,11% für die kortikale Knochendichte an der Diaphyse. Die Kalibrierung der Maschine erfolgte jeden zweiten Tag (single slice)

oder einmal im Monat (multiple slice) anhand von Phantomen, die vom Hersteller bereitgestellt wurden.

Trabekuläre BMD	Trabekuläre Knochendichte des Radius, Messpunkt ist 4% der Gesamtunterarmlänge vom distalen Ende des Unterarms entfernt
Kortikale BMD	Kortikale Knochendichte des Radius, Messpunkt ist 65% der Gesamtunterarmlänge vom distalen Ende des Unterarms entfernt
Knochenquerschnittsfläche	Gesamtquerschnittsfläche des Radius, gemessen am 65% Messpunkt
Kortikalisfläche	Gesamtquerschnittsfläche der Kortikalis des Radius, gemessen am 65% Messpunkt
Muskelquerschnittsfläche	Gesamtquerschnittsfläche der Unterarmmuskulatur, gemessen am 65% Messpunkt
Knochenmineralgehalt/ Muskelquerschnittsfläche	Quotient aus Knochenmineralgehalt des Radius und Gesamtmuskelquerschnittsfläche, beides gemessen am 65% Messpunkt

Tabelle 1: Auflistung der wichtigsten Messparameter der pQCT-Messung; BMD, bone mineral density.

#### **2.2.4 Bestimmung der Muskelfunktion durch Messung der isometrischen Griffstärke**

Die maximale isometrische Griffstärke der nicht-dominanten Hand wurde mit einem Jamar Dynamometer (Preston, Jackson, MI, USA) nach bereits vorbeschriebener Methode ermittelt. Die Referenzwerte wurde dabei aus der DONALD-Studie entnommen (107).

#### **2.2.5 Biochemische Parameter**

Zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung erfolgte neben der Abnahme der Standardlaborparameter die Beurteilung des Knochen- und Calciumstoffwechsels mittels Bestimmung des Serumcalcium und -phosphat, des Parathormons (iPTH), der alkalischen Phosphatase (aP), der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (baP), des 25-OH-Vitamin D, des C-terminalen Propeptids des Typ I Kollagens (CICP) als Knochenaufbauparameter und von Desoxypyridinolin-Crosslinks (Dpd) im Urin als Knochenabbauparamter. Als Maß der Entzündungsaktivität wurde die Messung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des CrPs durchgeführt. Des Weiteren wurden als Parameter des allgemeinen Ernährungs- und Stoffwechselzustandes der Insulin-like-growth-factor 1 (IGF-1) und dessen Bindungsprotein IGFBP-3 gemessen. Für die Bestimmung von IGF-1 und IGFBP-3 wurde ein Chemolumineszenz-Assay IMMULITE® (Siemens, Bad

Nauheim), für CICP ein Enzymimmunoassay (F. Metra Biosystems, Osnabrück), für die alkalische Phosphatase Monotest<sup>®</sup> (Roche Diagnostica, Mannheim), für die knochenspezifische alkalische Phosphatase eine Weizenkeim-Lektin-Affinitätselektrophorese (Boehringer Mannheim Diagnostica, Mannheim) und für Dpd eine hochleistungsfähige Flüssigchromatographie (Metra Biosystems, Inc. Mt. View, USA) verwendet. 25-OH-Vitamin D wurde mittels eines Enzymimmunoassays (Roche Diagnostica, Mannheim) und iPTH mittels eines Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (ECLIA, Roche Diagnostics, Mannheim) bestimmt.

### **2.2.6 Statistische Auswertung**

Die Ergebnisse der Knochendichtemessungen wurden in geschlechts-, alters- und größenspezifische Standardabweichungen umgewandelt (Z- oder SD-Scores). Um zu bestimmen, ob ein Parameter sich signifikant vom Normkollektiv unterscheidet, wurde der Unterschied des mittleren SD-Scores gegenüber 0 bestimmt. Der Kolmogorow-Smirnov-Test wurde benutzt, um Variablen auf Normalverteilung zu überprüfen. Für Unterschiede zwischen Variablen wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Test und der Student-t-Test bei Normalverteilung benutzt. Der Spearman-Test wurde zur Bestimmung von Korrelationen einzelner Variablen zueinander verwendet. Eine multivariate Analyse wurde durchgeführt. Als bedeutende Risikofaktoren wurden die Krankheitsaktivität und die Dauer der Erkrankung vor Durchführung der Messung ( $< 4$  Monate oder  $\geq 4$  Monate) mit Geschlecht als möglichem modifizierendem Faktor und Größe als eine fixe Kovariable betrachtet. Als zusätzliche mögliche Risikofaktoren wurden die in Tertilen kategorisierte Laborparameter (z.B. Albumin), der modifizierte Lloyd-Still-Index und das Tanner-Stadium in einer univariaten Analyse untersucht. Im nächsten Schritt wurden die Variablen mit Einfluss ( $p < 0,10$ ) in das multiple Modell miteinbezogen und eliminiert (backward stepping), falls sich der Einfluss im multiplen Modell als nicht-signifikant erwies und sich kein confounding Effekt (Veränderung bei anderen Koeffizienten  $< 10\%$ ) nachweisen ließ. Als Signifikanzlevel wurde ein  $p = 0,05$  festgesetzt. Alle statistischen Analysen wurden mit SAS (Release 9.1 für Windows; SAS Institute, Cary, NC) und SPSS (Version 14.5 für Windows; SPSS Inc.; Chicago, USA) durchgeführt.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität, München, genehmigt und die Einverständniserklärung von allen Patienten und/oder deren Eltern eingeholt. Die Belastung durch Röntgenstrahlung bei der Anwendung der pQCT-Methode wurde nach ausführlicher Prüfung durch die Strahlenschutzkommission als gering und somit unbedenklich eingestuft.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Im Zeitraum von Februar 2003 bis April 2006 wurden die Knochendichteparameter bei 149 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen untersucht, die im Dr. von Haunerschen Kinderspital ambulant oder stationär in Betreuung waren. Von diesen konnten 143 Patienten nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen werden. Sechs Patienten mussten ausgeschlossen werden. Die Gründe dafür waren: chronische Lebererkrankung (n = 1), Nierenerkrankung (n = 1), Turner-Syndrom (n = 1), Wachstumshormonmangel (n = 1), rheumatische Erkrankungen (n = 2). Von den in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten waren 84 (58,7%) männlichen und 59 (41,3%) weiblichen Geschlechts. 98 (68,5%) Patienten hatten einen M. Crohn, 45 (31,5%) Patienten eine Colitis ulcerosa.

Die Gesamtgruppe der Patienten wurde zudem in solche Patienten unterteilt, bei denen zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und der Knochendichtemessung mittels pQCT maximal 4 Monate vergangen waren und Patienten, bei denen die Diagnosestellung schon länger zurücklag. Dabei wird die erste Gruppe im weiteren Verlauf als Patienten bei Erstdiagnose bezeichnet, die andere Patientengruppe als Patienten mit länger bestehender Erkrankung. Dies soll dabei helfen, Veränderungen der Knochendichte und Knochengeometrie, die schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorliegen, zu beschreiben sowie Auswirkungen einer schon seit längerem bestehenden Krankheitsaktivität und Auswirkungen der Behandlung der Erkrankung auf die Knochendichte und Knochengeometrie zu beurteilen. Bei 31/98 (31,6%) Patienten mit M. Crohn und bei 14/45 (31,1%) Patienten mit Colitis ulcerosa erfolgte die Messung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. In Tabelle 2 sind anthropometrische und krankheitsspezifische Parameter stratifiziert nach Krankheitsentität und Zeitpunkt der Diagnosestellung aufgeführt.

	Erstdiagnose		Länger bestehende Erkrankung		Gesamtgruppe der Patienten (n=143)
Parameter	Morbus Crohn (n=31)	Colitis ulcerosa (n=14)	Morbus Crohn (n=67)	Colitis ulcerosa (n=31)	
Geschlecht	14 w / 17 m	7 w / 7 m	21 w / 46 m	17 w / 14 m	59 w / 84 m
Alter (Jahre)	13,21 ± 3,2	11,86 ± 2,3	14,66 ± 3,5	13,86 ± 3,9	13,90 ± 3,5
Knochenalter (Jahre)\$	12,94 ± 3,3	11,85 ± 2,5	13,63 ± 3,7	12,52 ± 4,0	13,07 ± 3,6
<u>Tanner-Stadium</u>					
Präpubertär	12	6	17	12	47
Frühe Pubertät (2/3)	8	7	20	4	39
Adoleszenz (4/5)	11	1	30	15	57
Größe-SD §	-0,84 ± 1,1#	-0,36 ± 1,2	-0,83 ± 1,0#	-0,96 ± 1,1#	-0,82 ± 1,1#
Gewicht-SD §	-1,1 ± 0,7#	-0,67 ± 0,6#	-0,76 ± 1,0#	-0,50 ± 1,1#	-0,77 ± 1,0#
BMI-SD §	-0,95 ± 0,9#	-0,69 ± 0,6#	-0,51 ± 1,3#	-0,06 ± 1,4	-0,52 ± 1,2#
Unterarmlänge-SD §	-1,19 ± 0,8#	-0,69 ± 1,2#	-1,10 ± 1,0#	-1,13 ± 1,1#	-1,09 ± 1,0#
Alter bei Symptombeginn (Jahre)	12,06 ± 3,7	11,03 ± 3,2	10,36 ± 3,3	9,85 ± 4,0	10,68 ± 3,6
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	13,08 ± 3,2	11,74 ± 2,3	11,11 ± 3,3	10,57 ± 3,8	11,48 ± 3,4
Zeitintervall seit Beginn der Symptome (Jahre)	1,15 ± 1,8	0,83 ± 1,3	4,30 ± 2,6	4,02 ± 2,5	3,22 ± 2,7
Zeitintervall seit Diagnosestellung (Jahre)	0,09 ± 0,1	0,07 ± 0,1	3,53 ± 2,5	3,19 ± 2,2	2,37 ± 2,5
<u>Lokalisation:</u>					
Linksseitige Colitis		6		14	20
Pancolitis		8		17	25
Colon	7		13		20
Oberer GIT	2		2		4
Terminales Ileum / Coecum	7		16		23
Dünndarm + Colon	15		36		51

Tabelle 2: Übersicht über das Patientenkollektiv: Darstellung von anthropometrischen Parametern, Krankheitsgeschichte und Krankheitslokalisation, in Gruppen aufgeteilt nach Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gemessen wurden und Patienten mit länger bestehender Erkrankung, sowie nach Krankheitsentität, angegeben werden jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung; Testung gegen das Normkollektiv und zwischen den einzelnen Untergruppen; \$ nicht komplett erfasst n = 125; § getestet mit Wilcoxon-Rangsummentest; # signifikante Differenz bezogen auf das Normkollektiv (105;106); w, weiblich; m, männlich.

### **3.2 Medikation**

#### **3.2.1 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**

In der Gruppe der neu diagnostizierten Patienten mit Morbus Crohn wurde bei 13/31 (42%) Patienten zum Zeitpunkt der Messung eine Ernährungstherapie initiiert. Zusätzlich wurden bereits 32% mit einer immunmodulatorischen Therapie mit Azathioprin, und 30/31 Patienten mit einer Basismedikation mit 5-Aminosalicylaten (5-ASA) behandelt. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren ebenfalls 13/14 Patienten mit 5-Aminosalicylaten behandelt. Zwei Patienten erhielten zusätzlich eine immunmodulatorische Therapie mit Azathioprin. Ein Patient wurde wegen Steroidresistenz mit Infliximab behandelt (Tab. 3).

#### **3.2.2 Patienten mit länger bestehender Erkrankung**

In der Gruppe mit längerer Krankheitsdauer hatten insgesamt 23/67 Patienten mit Morbus Crohn (34%) eine Ernährungstherapie erhalten. 55% der Patienten mit Morbus Crohn wurden mit Azathioprin oder in einer Kombination mit 5-Aminosalicylaten behandelt. Ein Patient hatte eine Therapie mit Infliximab erhalten. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa erhielten 18/31 Patienten (58%) eine Therapie mit Azathioprin. Zwei Patienten hatten bereits Infliximab erhalten (Tab. 3).

### **3.3 Anthropometrische Parameter**

Nach erfolgter Standardisierung fand sich für das Gesamtkollektiv eine signifikante Erniedrigung der Mittelwerte für Größe, Gewicht und BMI ( $p < 0,001$ ; Tab. 2; Abb. 1-6). Es zeigte sich eine deutliche Tendenz zur Wachstumsretardierung, wobei zwanzig Prozent der Patienten eine Körpergröße hatte, die unter  $-2$  Standardabweichungen vom jeweiligen alters- und geschlechtsspezifischen Mittelwert des Normkollektivs lagen. Das Knochenalter war in der Gesamtgruppe mit  $0,72 \pm 1,5$  Jahren retardiert. Der Vergleich der Tanner-Stadien mit der Altersverteilung zeigte eine verzögerte sexuelle Reifung: Das mittlere Alter für die frühe Pubertät (Tanner-Stadien 2 und 3) betrug  $14 \pm 1,3$  Jahre und für die späte Pubertät (Tanner-Stadien 4 und 5)  $16,8 \pm 2,1$  Jahre. Es bestand in der Gesamtgruppe zwischen den männlichen und weiblichen Patienten kein Unterschied bezüglich des Alters, Tanner-Stadien, Größe, Gewicht oder BMI. Zwischen Patienten mit M. Crohn und Colitis ulcerosa waren Größe, Gewicht, BMI und

Knochenalterretardierung nicht unterschiedlich. Im Vergleich der Gruppe mit Neudiagnose zu der Gruppe mit länger bestehender Erkrankung waren unabhängig von der Krankheitsentität bei Patienten mit Erstdiagnose die BMI-SD Werte signifikant gegenüber Patienten mit längerer Krankheitsdauer erniedrigt ( $p = 0,022$ ).

### **3.3.1 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**

Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose untersucht wurden, zeigte sich für Patienten mit M. Crohn eine signifikante Erniedrigung der Größe, im Sinne einer Wachstumsretardierung, gegenüber dem Normkollektiv (Tab. 2; Abb. 1). Dies war bei Patienten mit Colitis ulcerosa nicht der Fall. Gewicht und BMI waren signifikant in beiden Krankheitsgruppen erniedrigt ( $p < 0,001$ ; Tab. 2; Abb. 3, 5). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Krankheitsentitäten bestand in den Parametern Größe, Gewicht und BMI nicht. Ebenfalls bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern bezogen auf Alter, Tanner-Stadien, Größe und Gewicht. Allerdings war der BMI bei männlichen Patienten mit Neudiagnose gegenüber weiblichen Patienten signifikant erniedrigt.

### **3.3.2 Patienten mit länger bestehender Erkrankung**

Bei Patienten mit seit längerer Zeit bekannter und behandelter Erkrankung zeigte sich ebenfalls eine Wachstumsretardierung bei Patienten mit M. Crohn gegenüber dem Normkollektiv, zudem auch eine signifikante Erniedrigung der Größe bei Patienten mit Colitis ulcerosa (Tab. 2, Abb. 2). Das Gewicht war ebenfalls in beiden Gruppen vermindert, der BMI nur noch in der M. Crohn-Gruppe. Ein Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten bestand bei Gewicht, Größe und BMI auch in dieser Gruppe nicht.



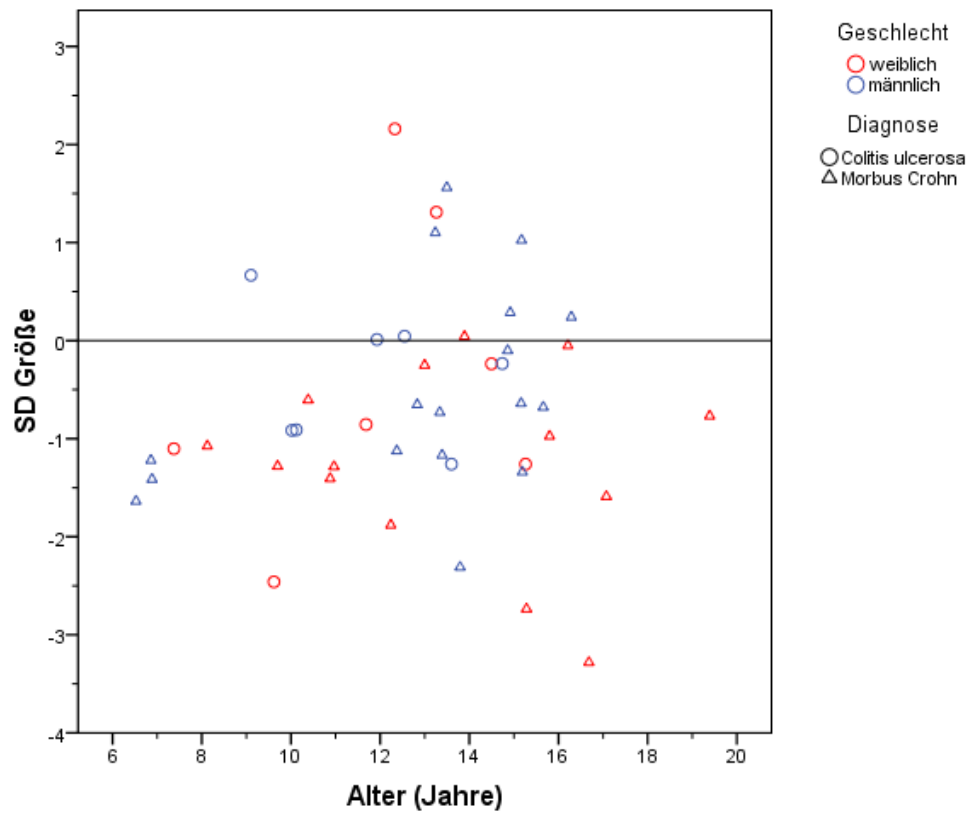


Abb. 1: Standardisierte Werte für die Körpergröße bei Patienten bei Erstdiagnose.

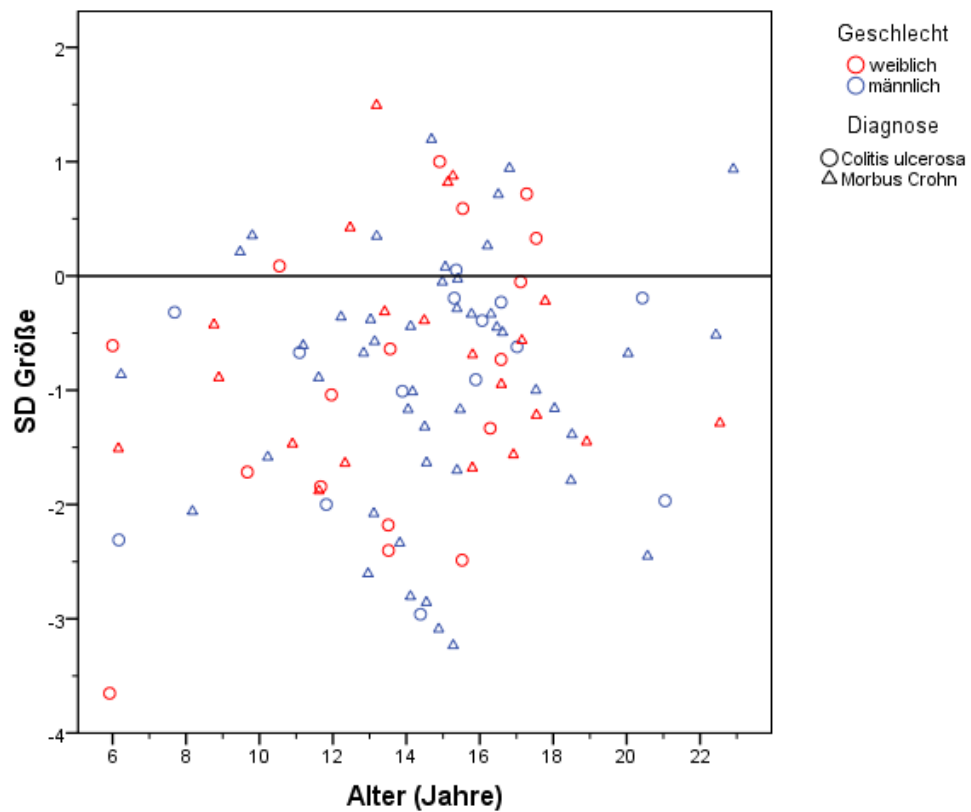


Abb. 2: Standardisierte Werte für die Körpergröße bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung.

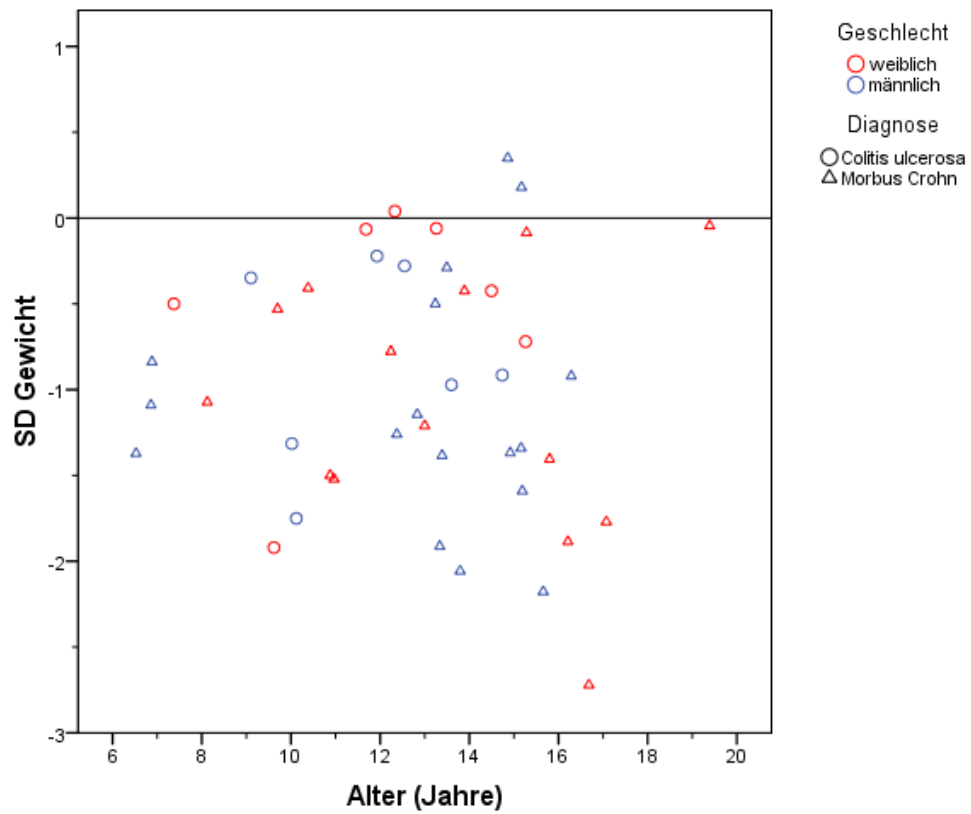


Abb. 3: Standardisierte Werte für das Körpergewicht bei Patienten bei Erstdiagnose.

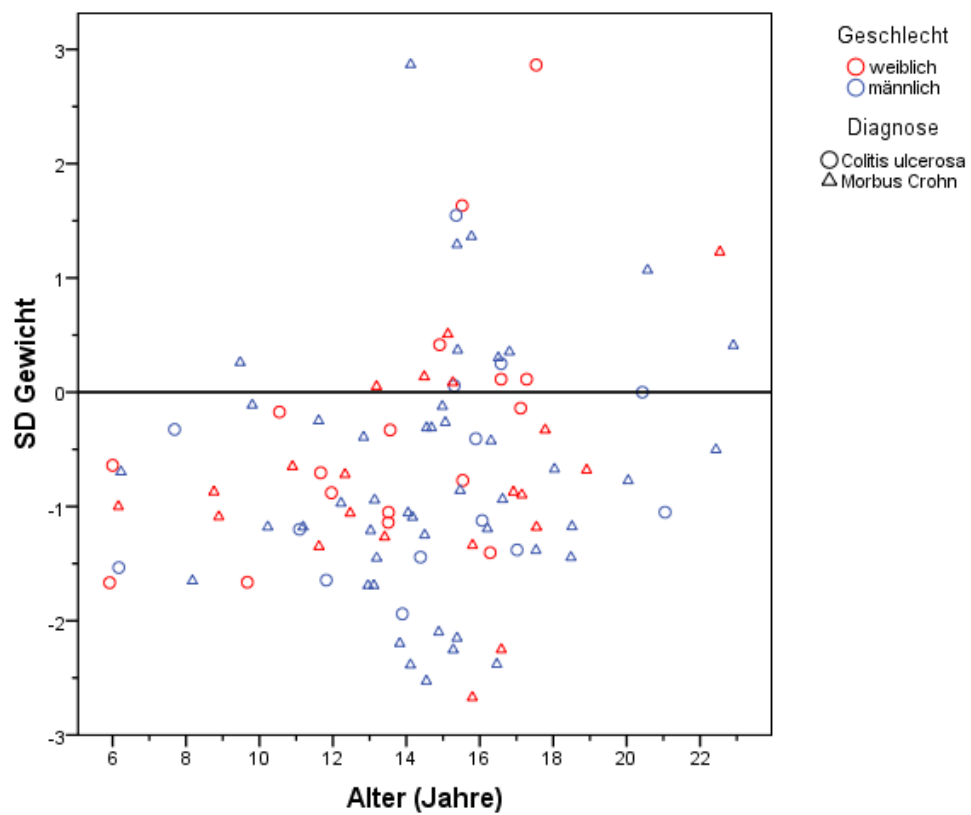


Abb. 4: Standardisierte Werte für das Körpergewicht bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung.

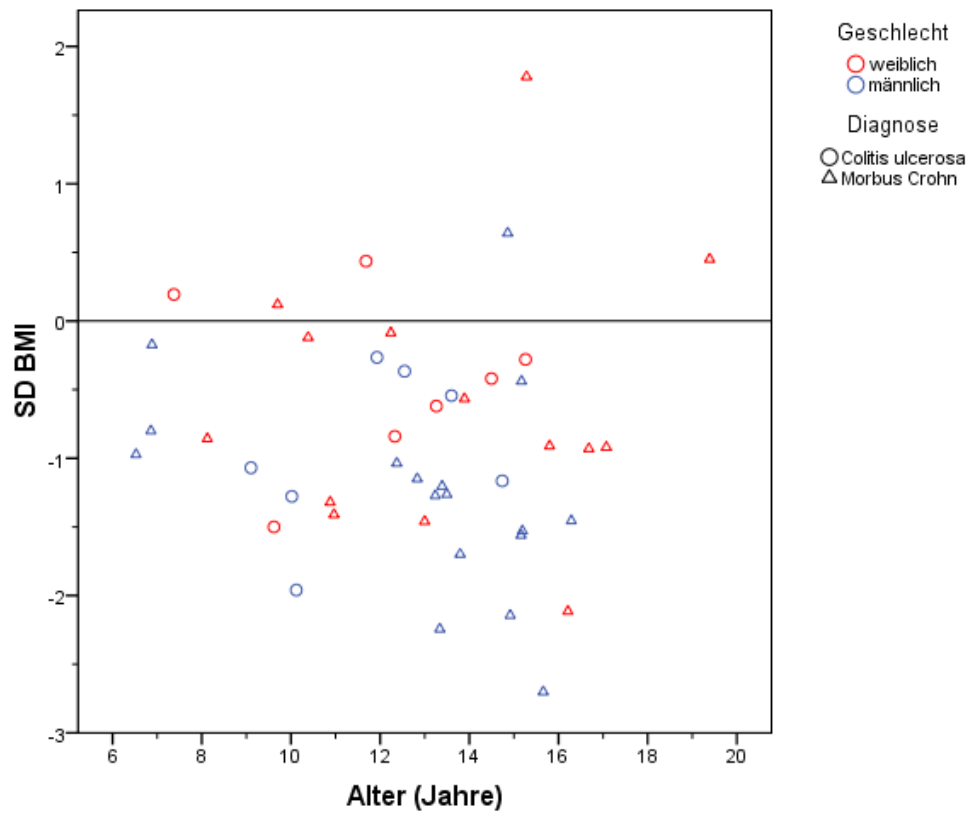


Abb. 5: Standardisierte Werte für den BMI bei Patienten bei Erstdiagnose.

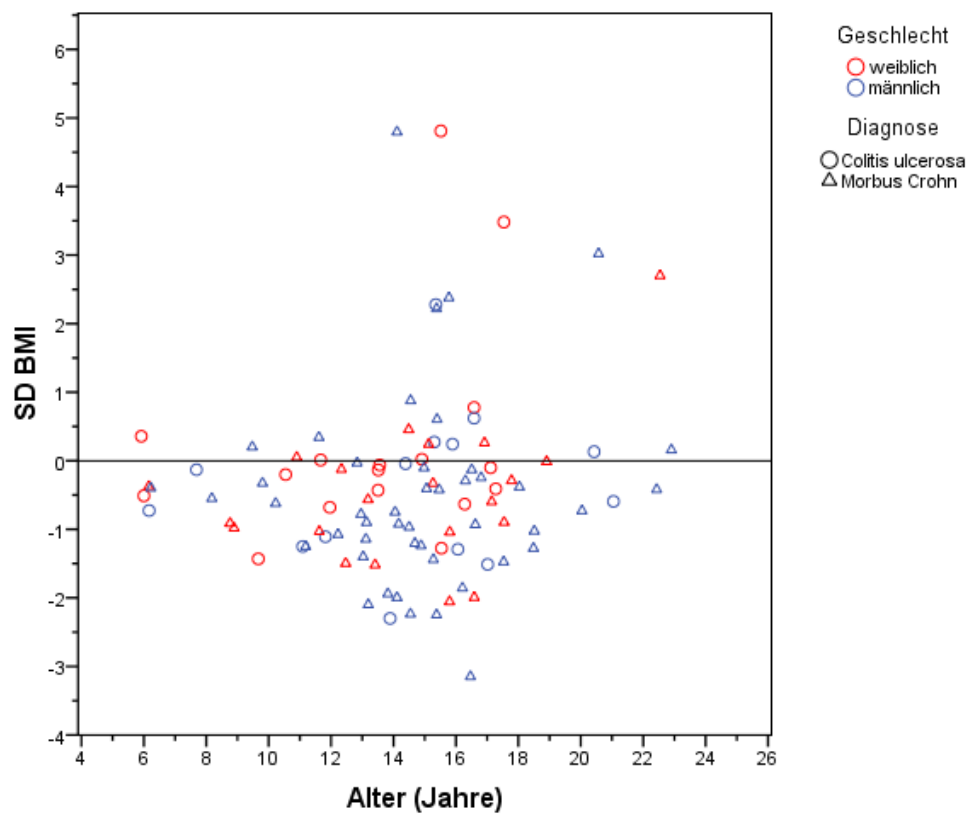


Abb. 6: Standardisierte Werte für den BMI bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung.

### **3.4 Parameter der Entzündungsaktivität**

Für die Gesamtgruppe hatten Patienten mit Morbus Crohn gegenüber Patienten mit Colitis ulcerosa ein signifikant erhöhtes CrP und eine höhere Blutsenkungsgeschwindigkeit in der ersten Stunde ( $p < 0,01$ ; Tab. 3; Abb. 7-10). Als Zeichen der klinischen Entzündungsaktivität war der modifizierte Lloyd-Still-Index bei Patienten mit Morbus Crohn signifikant niedriger ( $p < 0,05$ ). Patienten mit Neudiagnose hatten in beiden Krankheitsgruppen tendenziell höhere klinische (PCDAI bzw. Colitis-Index, modifizierter Lloyd-Still-Index) und laborchemische (CrP, BSG) Entzündungsparameter als Patienten mit längerer Krankheitsdauer (Abb. 7-12). Auch hierbei zeigten insbesondere Patienten mit M. Crohn signifikant höhere Entzündungswerte (CrP, BSG, modifizierter Lloyd-Still-Index,  $p < 0,05$ ). Die Geschlechtszugehörigkeit hatte keinen Einfluss auf das Maß der Entzündungsaktivität.

#### **3.4.1 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**

Patienten mit M. Crohn hatten in dieser Untergruppe ein signifikant erhöhtes CrP gegenüber Patienten mit Colitis ulcerosa (Tab. 3; Abb. 7). Die Geschlechtszugehörigkeit hatte in dieser Gruppe keinen Einfluss.

#### **3.4.2 Patienten mit länger bestehender Erkrankung**

Auch in dieser Gruppe hatten Patienten mit M. Crohn signifikant erhöhte Entzündungsparameter (BSG, CrP), und auch hier zeigte sich kein Einfluss der Geschlechtszugehörigkeit (Tab. 3; Abb. 8, 10).

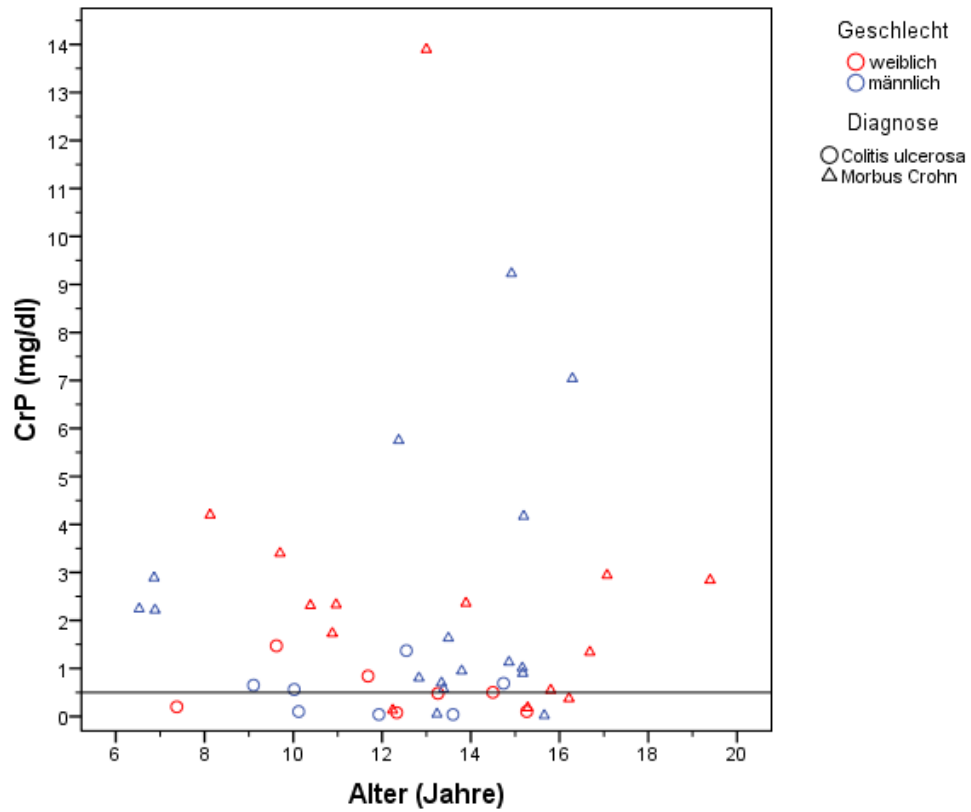


Abb. 7: CrP-Werte (mg/dl) bei Patienten bei Erstdiagnose, eingezeichnet ist der obere Normalwert (0,5 mg/dl).

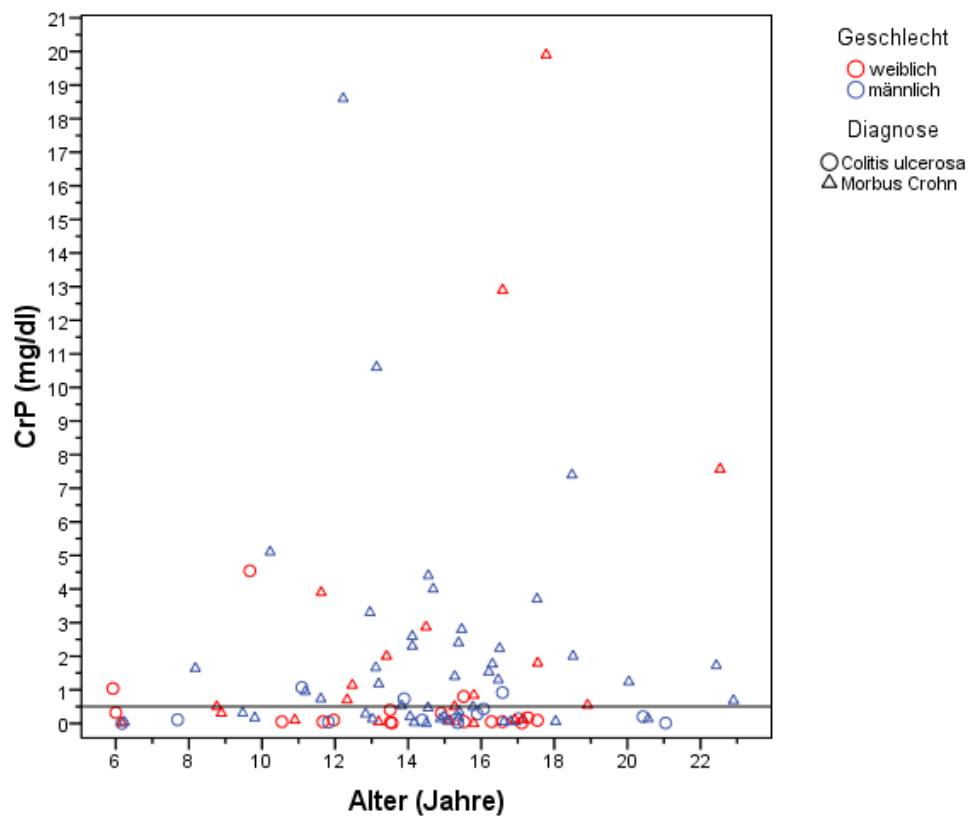


Abb. 8: CrP-Werte (mg/dl) bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung, eingezeichnet ist der obere Normalwert (0,5 mg/dl).

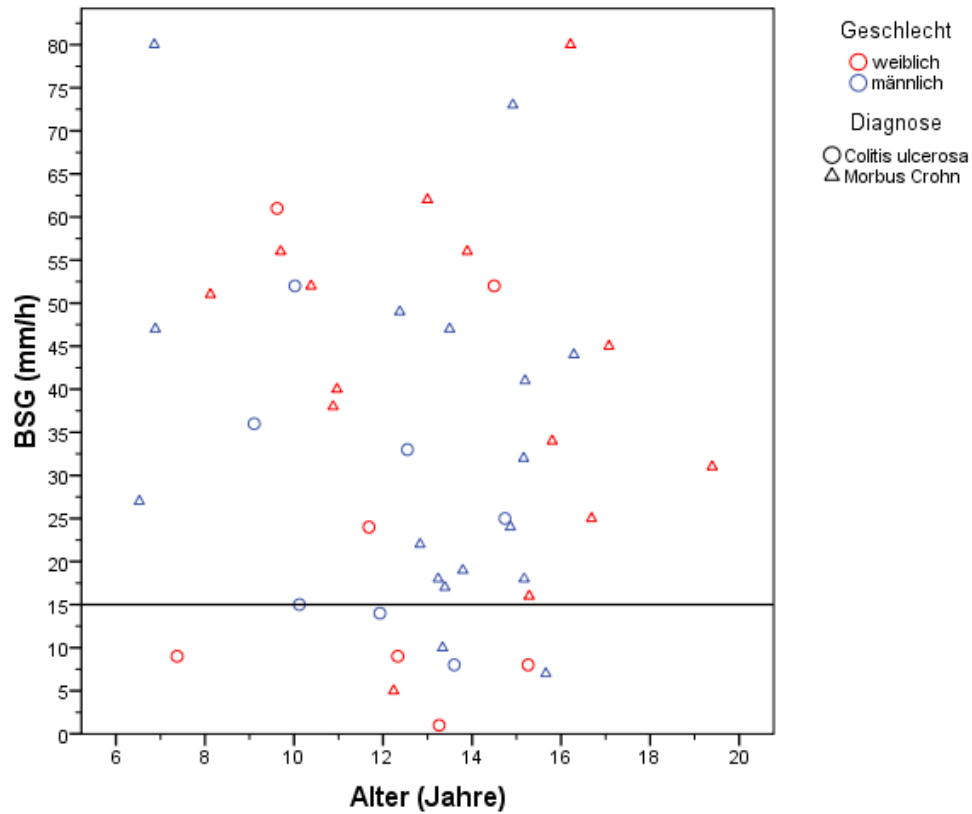


Abb. 9: Blutsenkungsgeschwindigkeit (1.Stunde) bei Patienten bei Erstdiagnose, eingezeichnet ist der obere Normalwert (15 mm/h).

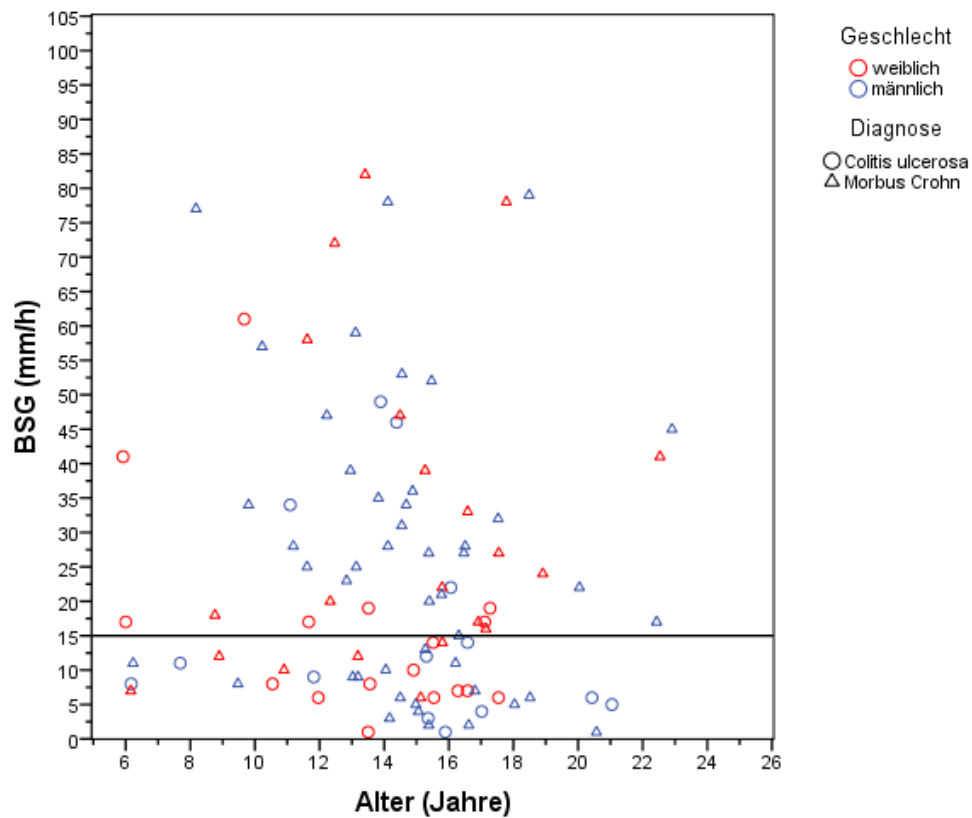


Abb. 10: Blutsenkungsgeschwindigkeit (1.Stunde) bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung, eingezeichnet ist der obere Normalwert (15 mm/h).

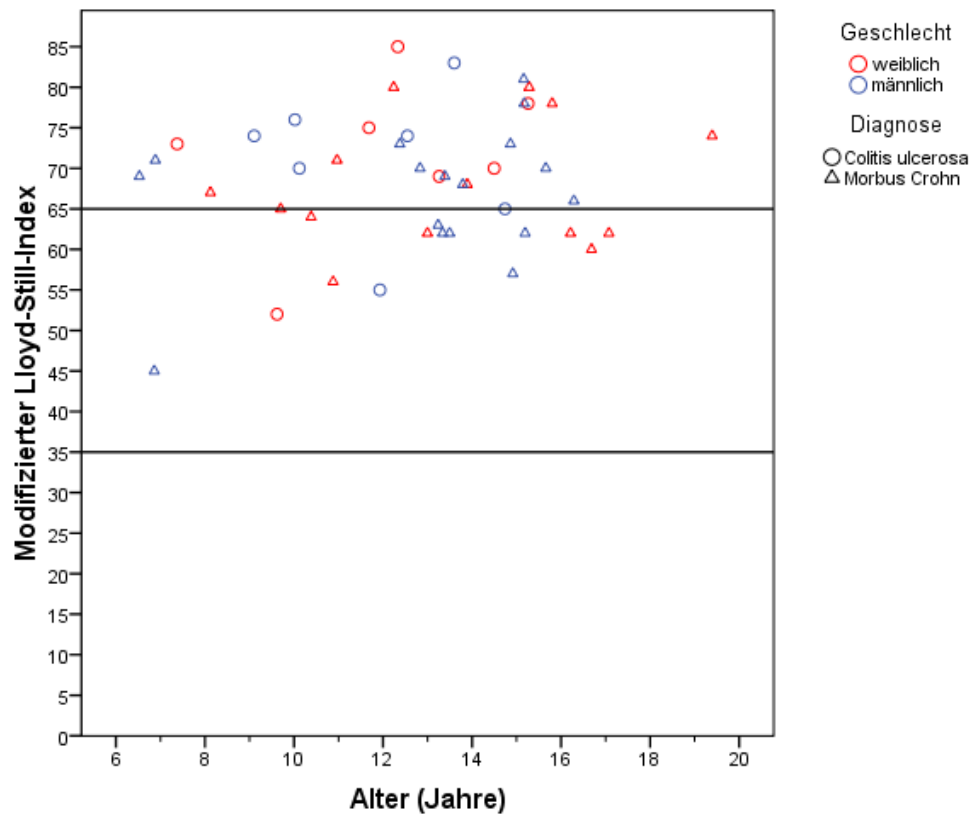


Abb. 11: Modifizierter Lloyd-Still-Index bei Patienten bei Erstdiagnose  
 (leichte Krankheitsaktivität: > 65; mittlere 35 – 65; hohe < 35).

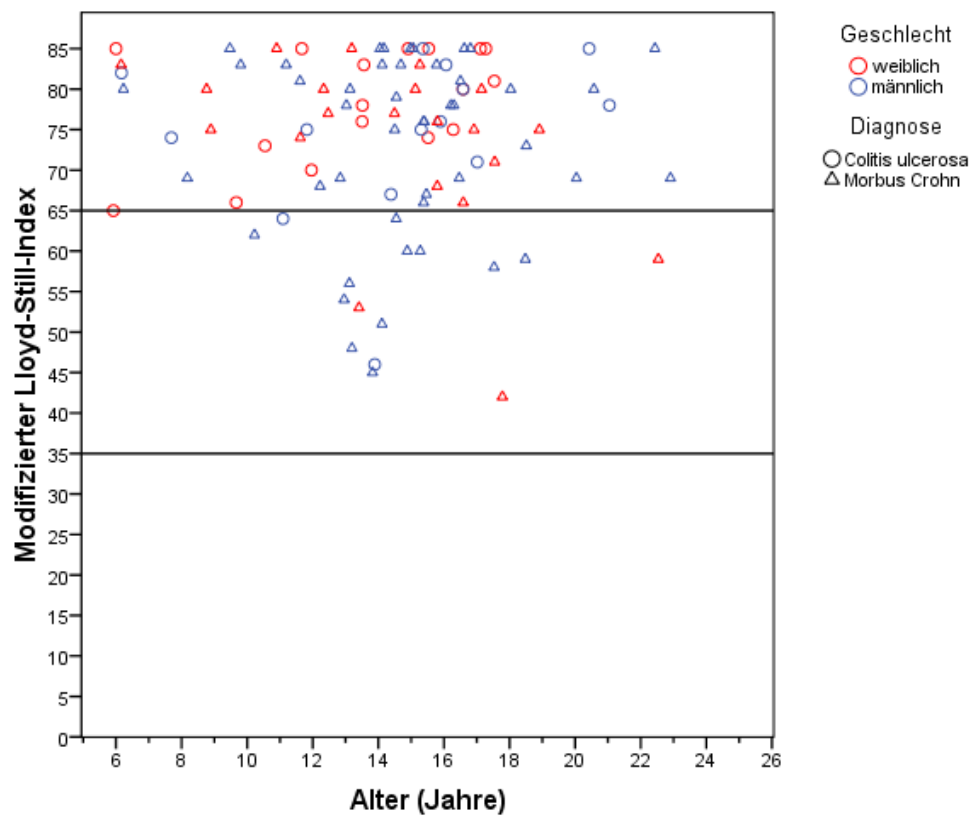


Abb. 12: Modifizierter Lloyd-Still-Index bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung  
 (leichte Krankheitsaktivität: > 65; mittlere 35 – 65; hohe < 35).

### **3.5 Parameter der Ernährungssituation und Stoffwechsellaage**

In der Gesamtgruppe zeigte sich für Patienten mit M. Crohn gegenüber Patienten mit Colitis ulcerosa ein erniedrigtes Albumin ( $p < 0,05$ ). Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hatten außer einem erniedrigten Albumin ( $p < 0,001$ ) zusätzlich noch erniedrigte IGF-1- und IGFBP-3-Werte ( $p < 0,05$ ) gegenüber Patienten mit seit längerer Zeit bestehender Erkrankung. Dabei betrafen diese Veränderungen ebenfalls vor allem Patienten mit M. Crohn (Tab. 3; Abb. 13, 14, 17, 18). Ein Unterschied bezüglich der Geschlechtszugehörigkeit war bei diesen Parametern nicht festzustellen. Bezogen auf die Gesamtgruppe fand sich, bei insgesamt niedrigen IGF-1-Werten für das Alter, bei 36% der Patienten ein IGF-1-Wert unterhalb des altersabhängigen Normalwertes (Abb. 17, 18). Das Gesamteiweiß lag bei 142/143 Patienten im Normbereich (Abb. 15, 16).



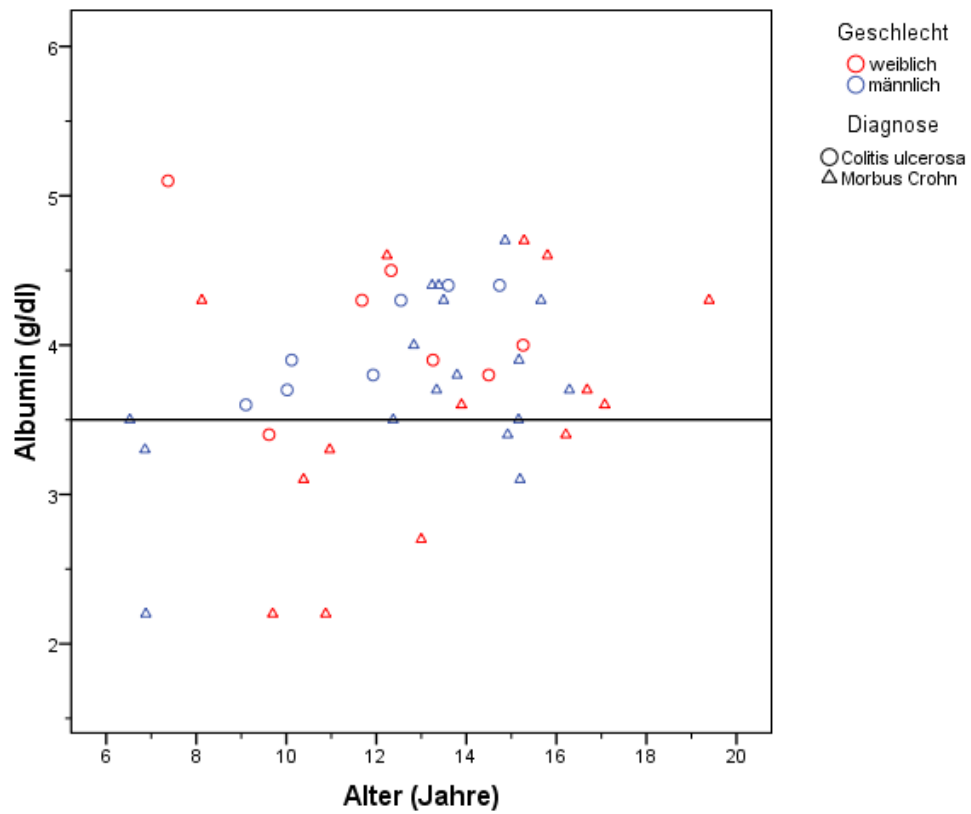


Abb. 13: Albuminwerte bei Patienten bei Erstdiagnose, eingezeichnet ist der untere Normalwert (3,5 g/dl).

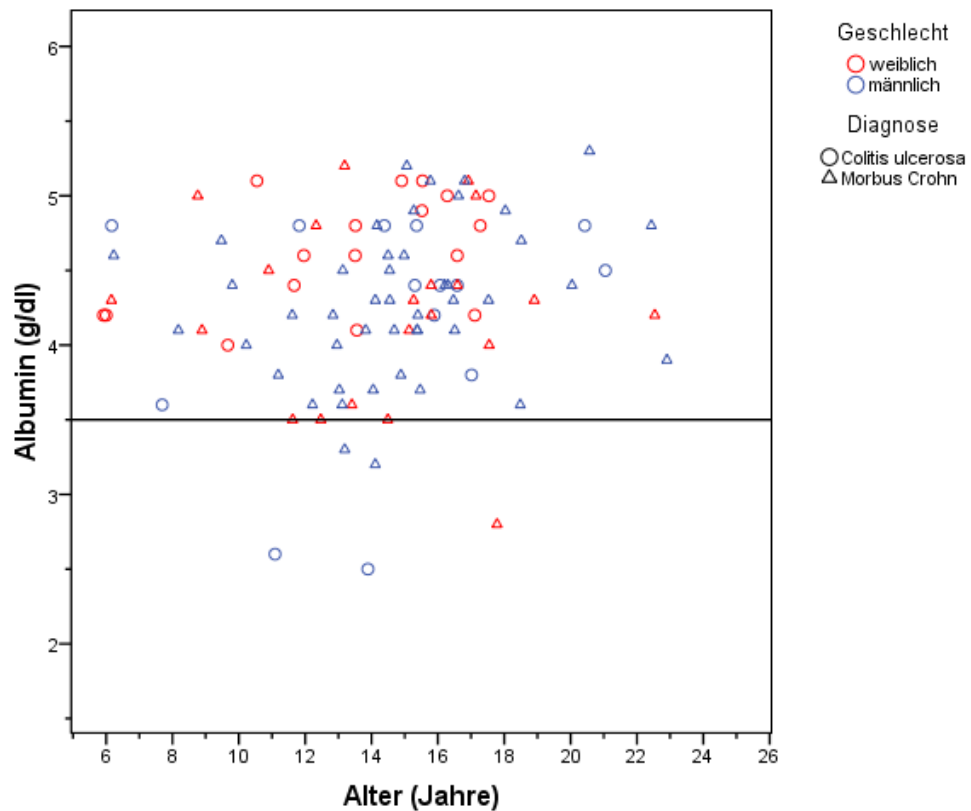


Abb. 14: Albuminwerte bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung, eingezeichnet ist der untere Normalwert (3,5 g/dl).

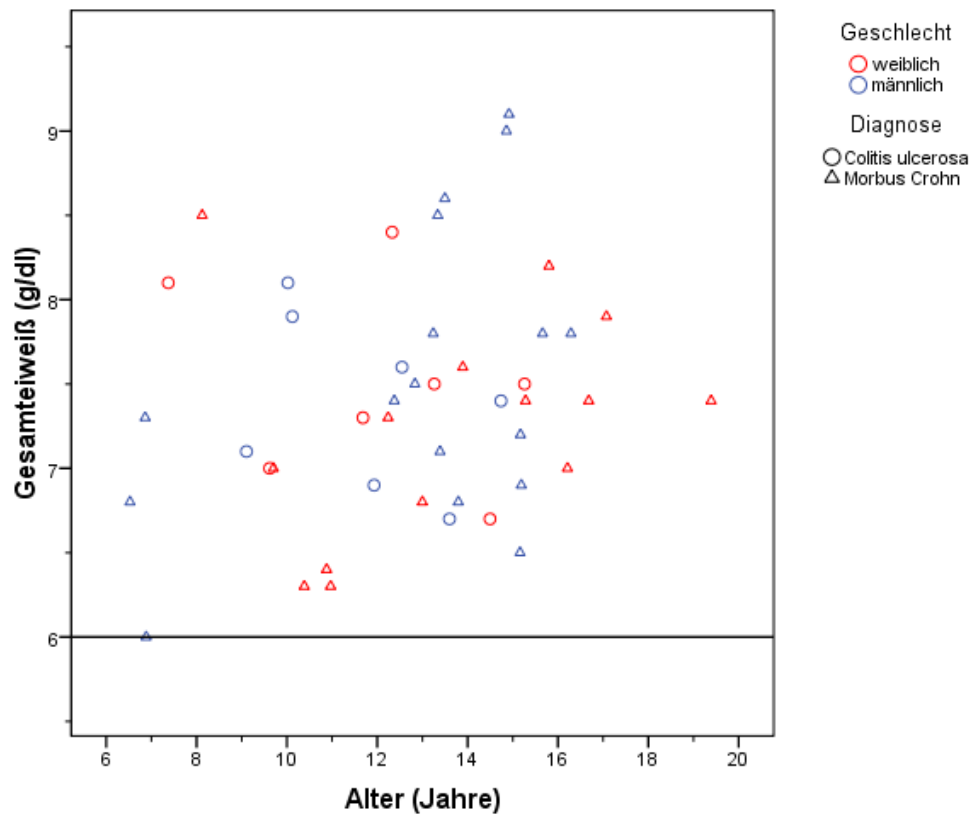


Abb. 15: Gesamteiweißwerte bei Patienten bei Erstdiagnose, eingezeichnet ist der untere Normalwert (6 g/dl).

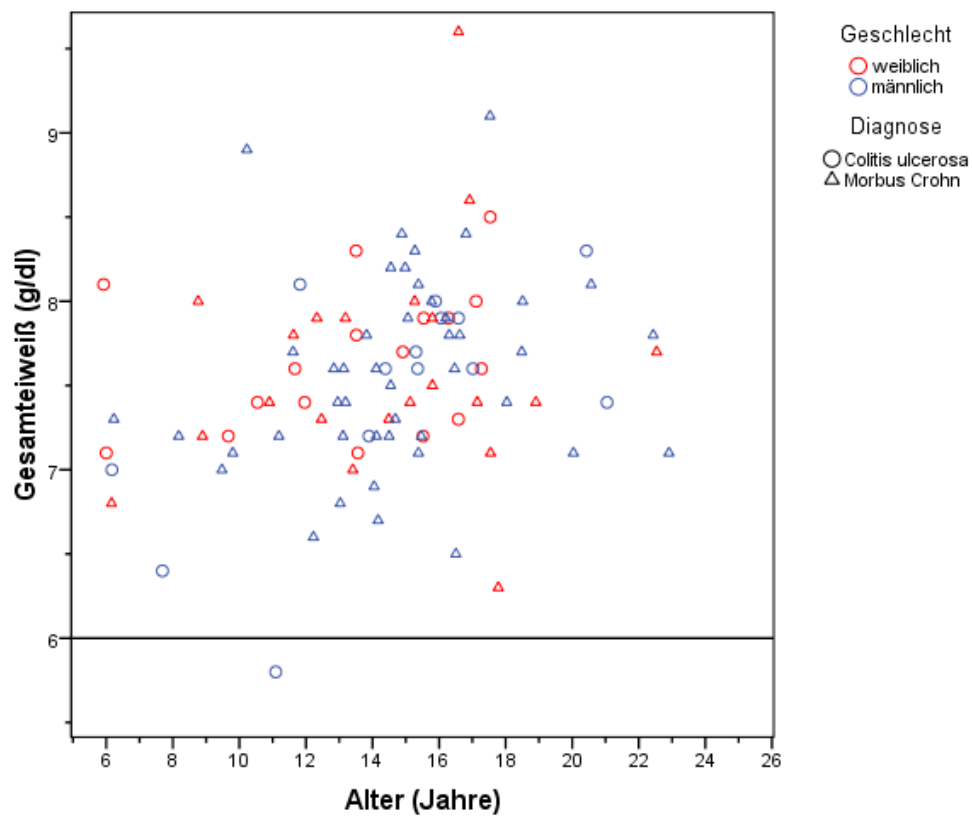


Abb. 16: Gesamteiweißwerte bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung, eingezeichnet ist der untere Normalwert (6 g/dl).

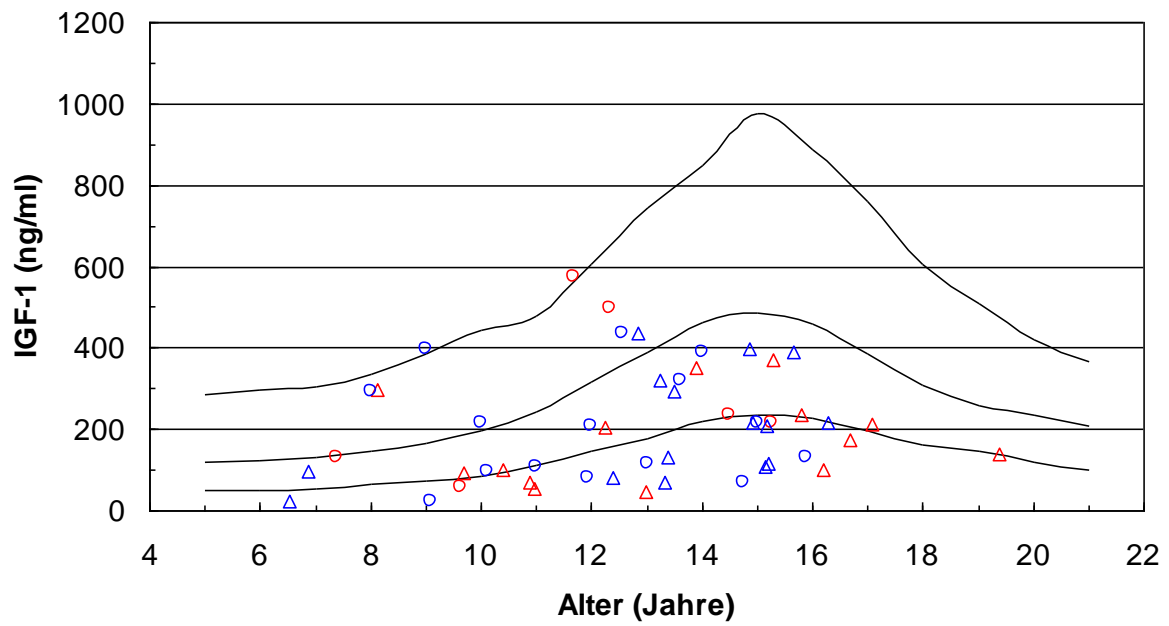


Abb. 17: IGF-1-Werte bei Patienten bei Erstdiagnose, angegeben ist die 2,5., 50. und 97,5. Perzentilenkurve.

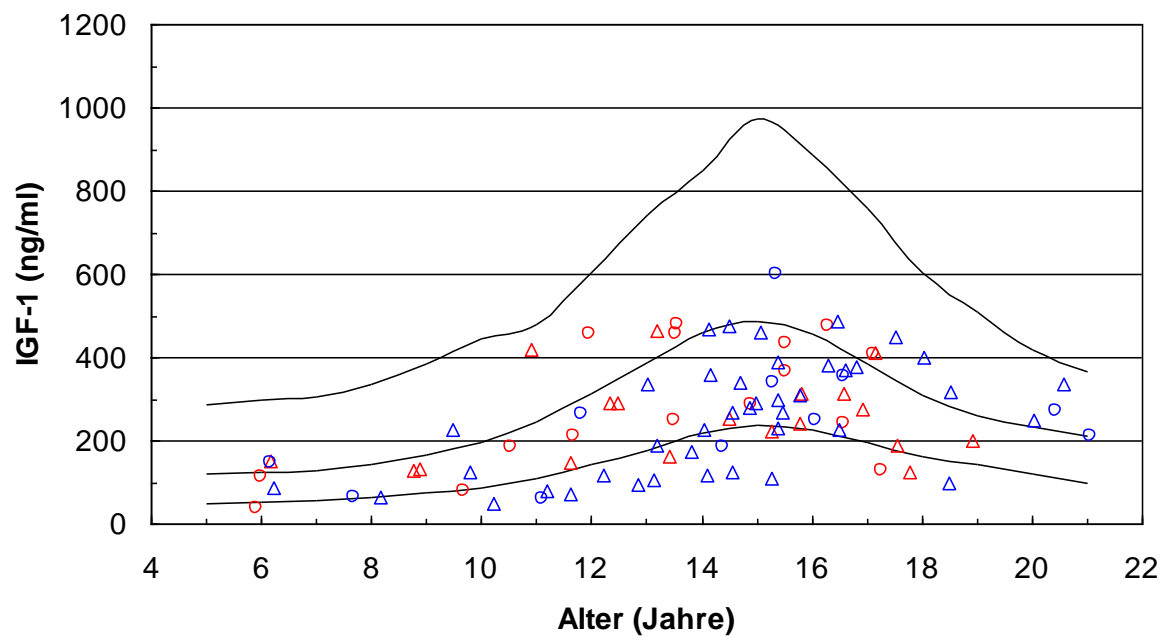


Abb. 18: IGF-1-Werte bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung, angegeben ist die 2,5., 50. und 97,5. Perzentilenkurve.

### **3.6 Parameter des Knochenstoffwechsels**

Bezüglich der Knochenstoffwechselfparameter zeigten sich im Gesamtkollektiv bei männlichen Patienten signifikant höhere Werte für die alkalische Phosphatase ( $p < 0,01$ ) und den prozentualen Anteil der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase ( $p < 0,05$ ) gegenüber weiblichen. Ebenso war der Wert für das C-terminale Propeptid des Typ I Kollagens (CICP) bei männlichen Patienten höher ( $p < 0,05$ ). Patienten mit länger bestehender Erkrankung wiesen gegenüber Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein hoch-signifikant höheres Parathormon ( $p < 0,001$ ) sowie ein höheres CICP auf ( $p < 0,05$ ). Insbesondere Patienten mit M. Crohn zum Zeitpunkt der Neudiagnose hatten deutlich niedrigere CICP-Spiegel (Tab. 3). Das Parathormon war bei 18 Patienten mit längerer Krankheitsdauer erhöht, 8 zeigten eine kombinierte Erhöhung von Parathormon und eine Erniedrigung von Vitamin D ( $\leq 10$  ng/ml) (108). Eine erniedrigte knochenspezifische alkalische Phosphatase unter 50% Anteil (Normalwert 50 – 90%) am Gesamtwert der alkalischen Phosphatase fand sich bei 41,7% der Patienten. Dpd bezogen auf Kreatinin im Urin unterhalb von 10 nmol/mmol (Normalwert 10 - 52 nmol/mmol) fand sich bei 35,3% der Patienten, ein niedriger CICP-Wert von unter 100  $\mu\text{g/l}$  (Normwert 100 - 580  $\mu\text{g/l}$ ) bei 27,1% der Patienten. In der Gesamtgruppe zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Krankheitsentitäten.

#### **3.6.1 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**

Bei Patienten mit M. Crohn zeigte sich innerhalb dieser Untergruppe ein signifikant niedrigeres CICP gegenüber Patienten mit Colitis ulcerosa ( $p < 0,05$ ; Tab. 3). Auch in dieser Untergruppe wiesen männliche Patienten höhere Werte für die alkalische Phosphatase auf als weibliche ( $p < 0,05$ ). Die Vitamin D-Spiegel waren bei 20% der neu diagnostizierten Patienten erniedrigt.

#### **3.6.2 Patienten mit länger bestehender Erkrankung**

In dieser Gruppe hatten ebenfalls männliche Patienten eine höhere alkalische Phosphatase ( $p < 0,05$ ). Zudem wiesen weibliche Patienten höhere Werte für Vitamin D auf ( $p < 0,01$ ) als männliche. Insgesamt waren die Vitamin D-Spiegel bei 16% der Patienten mit längerer Krankheitsdauer erniedrigt.

### **3.7 Korrelationen zwischen den laborchemischen Parametern**

Albumin und IGF-1 korrelierten hoch signifikant negativ mit Entzündungsmarkern wie BSG, CrP und positiv mit Gewicht und BMI ( $p < 0,001$ ). Der modifizierte Lloyd-Still-Index korrelierte positiv mit BMI und IGF-1 ( $r = 0,48$ ,  $r = 0,37$ , jeweils  $p < 0,001$ ). Albumin und der mLSS korrelierten signifikant positiv mit den Knochenbildungsmarkern knochenspezifische alkalische Phosphatase und CICP (Albumin:  $r = 0,42$  und  $r = 0,21$ , mLSS:  $r = 0,36$  und  $r = 0,26$ , jeweils  $p < 0,05$ ). Albumin allein korrelierte signifikant negativ mit dem Knochenresorptionsparameter Dpd ( $r = -0,23$ ,  $p = 0,01$ ).

Parameter	Erstdiagnose		Länger bestehende Erkrankung		Alle Patienten (n=143)
	Morbus Crohn (n=31)	Colitis ulcerosa (n=14)	Morbus Crohn (n=67)	Colitis ulcerosa (n=31)	
Aktueller mod. Lloyd-Still-Index	68,0 (45-81)°	73,5 (52-85)	76,0 (42-85)°	76,0 (46-85)	74,0 (42-85)
Aktueller PCDAI	22,5 (0-52,5)	-	7,5 (0-57,5)	-	-
Aktueller Colitis-Index	-	7,5 (0-18)	-	1 (0-16)	-
Kumulativer mod. Lloyd-Still-Index	-	-	62,0 (45,8-84)	62,8 (52,3-84,2)	-
Kumulativer Index (PCDAI/Colitis-Index)	-	-	5,0 (0-30,6)	0,25 (0-8,75)	-
<u>Medikation</u>					
Keine	0	1	5	3	9
Ernährungstherapie	13	0	23	0	36
Azathioprin	1	0	10	2	13
5-ASA	21	11	25	10	67
Azathioprin & 5-ASA	9	2	27	16	54
Infliximab	0	1	1	2	4
Glukokortikoide (mg)	332 (0-1580)	899 (0 – 2755)	1190 (0-14840)	1890 (0-9480)	710 (0 -14840)
Albumin (g/dl)	3,70 (2,2-4,7)°	3,95 (3,4-5,1)	4,30 (2,8-5,3)°	4,60 (2,5-5,1)	4,30 (2,2-5,3)
Gesamteiweiß (g/dl)	7,4 (6-9,1)	7,45 (6,7-8,4)	7,5 (6,3-9,6)	7,6 (5,8-8,5)	7,5 (5,8-9,6)
CrP (mg/dl)	1,73 (0-14)* °	0,49 (0-1,5)*	0,73 (0-20)*°	0,11 (0-4,5)*	0,57 (0-20)
BSG (mm/h)	38,0 (5-80)°	19,5 (1-61)	23,0 (1-82)*°	10,0 (1-61)*	22,0 (1-82)
baP (%)	47,0 (15-93)	66,0 (4-91)	55,3 (11-93)	64,0 (5-87)	55,0 (5-93)
CICP (ng/ml)	104 (24-362)* °	161 (30-605)*	168 (48-828)°	162 (45-939)	146 (24-939)
Dpd (nmol/mmol)	14,8 (4,7-47,3)	17,3 (9,8-27,2)	12,6 (4-43,4)	10,5 (2,7-31,9)	12,9 (2,7-47,3)
Vit D (ng/ml)	13,6 (2,1-35,5)	15,0 (3,2-20,1)	15,8 (3,8-43,4)	13,9 (2,3-38,7)	15,1 (2,1- 43,4)
IGF-1 (ng/ml)	172 (25-435)	225,5 (41-576)	260 (49-485)	256 (37-601)	236 (25-601)
iPTH (pg/ml)	25,8 (10-49)°	31,4 (11,2–55,6)	35,4 (1,2-96,7)°	37,7 (22,0-77,7)	34,2 (1,2–96,7)

Tabelle 3: Parameter der Krankheitsaktivität, des Knochenstoffwechsels und Medikation; angegeben werden der Median sowie das Minimum und Maximum. \* Signifikante Differenz zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa innerhalb der Patientengruppen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. mit länger bestehender Erkrankung; ° signifikante Differenz zwischen Patienten mit gleicher Diagnose aber unterschiedlicher Zugehörigkeit zur Diagnosezeitpunkt-Gruppe.

### 3.8 Knochengeometrie und –dichte (Parameter der pQCT-Messung)

Für das Gesamtkollektiv fand sich ein signifikant erniedrigter Wert für die trabekuläre Knochendichte gegenüber dem Gesamtkollektiv. Die kortikale Knochendichte war hingegen signifikant erhöht. Als Parameter der Knochengeometrie waren die Gesamtknochenquerschnittsfläche und die Kortikalisfläche erniedrigt. Die Erniedrigung der Gesamtknochenquerschnittsfläche persistierte auch nach Korrektur der Werte bezüglich der Körpergröße (Tab. 4). In der Gesamtgruppe hatten

Patienten mit Morbus Crohn signifikant niedrigere Werte für die trabekuläre Dichte als Patienten mit Colitis ulcerosa. Im Vergleich von Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit Patienten mit längerer Erkrankungsdauer zeigte sich eine signifikant verringerte Kortikalisfläche bei Patienten mit längerer Erkrankungsdauer. Der Quotient von Knochenmineralgehalt zu Gesamtmuskelquerschnittsfläche war signifikant höher als bei Patienten mit längerer Erkrankungsdauer. Dabei betrafen diese Unterschiede vor allem Patienten mit Morbus Crohn und waren bei Patienten mit Colitis ulcerosa deutlich geringer ausgeprägt. Es fand sich kein Unterschied bezüglich der Geschlechtszugehörigkeit (Abb. 21-40).

### **3.8.1 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**

In dieser Gruppe fand sich im Vergleich zum Normalkollektiv bei Patienten mit M. Crohn bereits eine signifikant erniedrigte trabekuläre Dichte metaphysär (Tab. 4; Abb. 21). Ebenso war die größenkorrigierte Knochenquerschnittsfläche bei Patienten mit M. Crohn signifikant erniedrigt (Tab. 4; Abb. 35). Die kortikale Knochendichte hingegen war signifikant erhöht (Abb. 23). Im Vergleich der Krankheitsgruppen zueinander zeigte sich kein Unterschied in den Parametern der Knochengeometrie und –dichte zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Im Vergleich nach Geschlechtszugehörigkeit zeigten sich signifikant niedrigere Werte für die größenkorrigierte Knochenquerschnittsfläche, größenkorrigierte Kortikalisfläche und für die trabekuläre Dichte bei männlichen Patienten gegenüber weiblichen Patienten. Die übrigen Parameter der Knochengeometrie waren vom Normalkollektiv nicht signifikant unterschiedlich.

### **3.8.2 Patienten mit länger bestehender Erkrankung**

In dieser Patientengruppe fand sich bei Patienten mit Morbus Crohn ebenfalls eine Erniedrigung der metaphysären trabekulären Dichte (Tab. 4; Abb. 22). Die größenkorrigierte Knochenquerschnittsfläche war ebenso in beiden Krankheitsgruppen signifikant erniedrigt (Abb. 36). Die größenkorrigierte Kortikalisfläche war bei Patienten mit Morbus Crohn signifikant verringert. Patienten mit Morbus Crohn hatten in dieser Untergruppe eine signifikant erniedrigte

trabekuläre Knochendichte gegenüber Patienten mit Colitis ulcerosa. Die Geschlechtszugehörigkeit bildete keinen wesentlichen Einflussfaktor.



Abb.19: Durchführung einer pQCT-Messung am Unterarm.



Abb. 20: Auswertungsblatt einer pQCT-Untersuchung am Unterarm.



Parameter	Erstdiagnose		Länger bestehende Erkrankung		Alle Patienten (n=143)
	Morbus Crohn (n=31)	Colitis ulcerosa (n=14)	Morbus Crohn (n=67)	Colitis ulcerosa (n=31)	
Trabekuläre BMD	-0,63 ± 1,3#	-0,44 ± 1,0	-0,54 ± 1,4# *	0,15 ± 1,3*	-0,40 ± 1,3#
Kortikale BMD	0,59 ± 1,0#	-0,14 ± 1,5	0,18 ± 1,2	0,11 ± 1,2	0,22 ± 1,2#
Knochenquerschnittsfläche	-0,84 ± 0,9	-0,58 ± 1,3	-0,79 ± 0,9	-0,84 ± 1,1	-0,79 ± 1,0#
Kortikalisfläche	-0,44 ± 1,0	-0,37 ± 0,8	-0,70 ± 0,9	-0,70 ± 1,1	-0,61 ± 1,0#
Muskelquerschnittsfläche	-1,55 ± 1,0°	-0,97 ± 1,0	-1,07 ± 1,0°	-0,84 ± 1,1	-1,12 ± 1,0#
Isometrische Griffstärke	-0,69 ± 1,4#	-1,24 ± 1,3#	-0,50 ± 1,3#	-0,57 ± 1,2#	-0,63 ± 1,3#
Knochenmineralgehalt/ Muskelquerschnittsfläche	1,0 ± 1,5# °	0,7 ± 1,3#	0,43 ± 1,2# °	0,07 ± 1,4	0,50 ± 1,4#
<b>Werte korrigiert für Körpergröße</b>					
Knochenquerschnittsfläche	-0,64 ± 1,0#	-0,50 ± 1,2	-0,44 ± 1,0#	-0,55 ± 1,2#	-0,51 ± 1,1#
Kortikalisfläche	-0,02 ± 1,2	-0,24 ± 1,2	-0,27 ± 1,0#	-0,1 ± 1,0	-0,17 ± 1,1
Muskelquerschnittsfläche	-1,32 ± 1,2 # °	-0,89 ± 0,9#	-0,54 ± 1,2# °	-0,31 ± 1,0	-0,69 ± 1,2#

Tabelle 4: Parameter der pQCT-Messung, angegeben werden der Mittelwert und die Standardabweichung. BMD: bone mineral density. # Signifikanter Unterschied bezogen auf das Normkollektiv; \* signifikante Differenz zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa innerhalb der Patientengruppen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. mit länger bestehender Erkrankung; ° signifikante Differenz zwischen Patienten mit gleicher Diagnose, aber unterschiedlicher Zugehörigkeit zur Diagnosezeitpunkt-Gruppe.

### 3.9 Parameter der Muskelgeometrie, –masse und –funktion

Im Gesamtkollektiv zeigte sich eine signifikante Verringerung der nach Körpergröße korrigierten Gesamtmuskelquerschnittsfläche (Tab. 4; Abb. 39, 40). Ebenso war als Parameter der Muskelfunktion die isometrische Griffstärke erniedrigt (Abb. 31, 32). Männliche Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hatten eine signifikant niedrigere standardisierte Gesamtmuskelquerschnittsfläche als Patienten mit länger bestehender Erkrankung. Weibliche Patienten mit Morbus Crohn hatten eine signifikant niedrigere Gesamtmuskelquerschnittsfläche als weibliche Patienten mit Colitis ulcerosa. M. Crohn-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hatten eine signifikant niedrigere Muskelquerschnittsfläche als solche mit länger bestehender Erkrankung.

#### 3.9.1 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Bei Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose fand sich unabhängig von der Krankheitsentität eine signifikant verringerte größenkorrigierte Muskelquer-

schnittsfläche (Abb. 29, 39). Die isometrische Griffstärke war ebenfalls in beiden Krankheitsgruppen signifikant gegenüber dem Normkollektiv erniedrigt (Abb. 31). Geschlechtszugehörigkeit und die Zugehörigkeit zu einer Krankheitsentität hatten keinen wesentlichen Einfluss.

### **3.9.2 Patienten mit länger bestehender Erkrankung**

In dieser Gruppe zeigte sich nur für Patienten mit Morbus Crohn eine signifikante Erniedrigung der größenkorrigierten Muskelquerschnittsfläche (Abb. 30, 40). Der funktionelle Parameter der isometrischen Griffstärke war in beiden Krankheitsgruppen erniedrigt (Abb. 32). Weibliche Patienten hatten eine niedrigere Muskelquerschnittsfläche als männliche.

### **3.9.3 Einflussgrößen auf die Muskelparameter**

An Laborparametern zeigten das CrP eine negative Korrelation mit der Muskelmasse ( $r = -0,24$ ,  $p = 0,003$ ), Serumalbumin und der mLSS waren positiv mit der Muskelmasse korreliert ( $r = 0,33$  und  $r = 0,47$ ,  $p < 0,01$ ). Patienten mit den niedrigsten Albuminwerten und dem niedrigsten mLSS als Zeichen einer hohen klinischen Entzündungsaktivität zeigten die geringste Muskelmasse (Vergleich der niedrigsten Albumintertile ( $< 3,7$  g/dl) mit der mittleren und hohen Albumintertile,  $p = 0,022$ ; niedrige ( $< 66$ ) gegen mittlere und hohe mLSS Tertile  $p = 0,0006$ ). Albuminwert und mLSS nach Korrektur für Größe, Diagnose, Geschlecht und Erkrankungsbeginn, modifiziert bei Geschlecht, erklärten 41,0% der Variabilität der Muskelmasse in der multivariaten Regressionsanalyse. Nach Ausschluss einer der beiden Faktoren vom multiplen Modell reduzierte sich  $R^2$  auf 36,1% bzw. 36,2%.

### **3.9.4 Verhältnis Muskelmasse zu Knochengometrie**

Die Patienten wiesen eine deutlich erniedrigte Muskelmasse bezogen auf die Körpergröße auf. Erstaunlicherweise war die Knochengometrie im Vergleich zur reduzierten Muskelmasse verhältnismäßig gut. Insbesondere bei Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in beiden Erkrankungsgruppen, die eine deutliche Reduktion der Muskelmasse aufwiesen, fand sich eine vergleichsweise geringe

Reduktion der Knochenmasse. Dieses Missverhältnis schlägt sich aber in einem signifikant positiven Verhältnis des BMC bezogen auf die Muskelmasse (BMC/mCSA) in dieser Patientengruppe verglichen mit Patienten mit längerer Krankheitsdauer nieder (0,91 vs. 0,31;  $p = 0,015$ ; Abb.33, 34). Dabei trifft dies wiederum besonders auf Patienten mit Morbus Crohn zu.

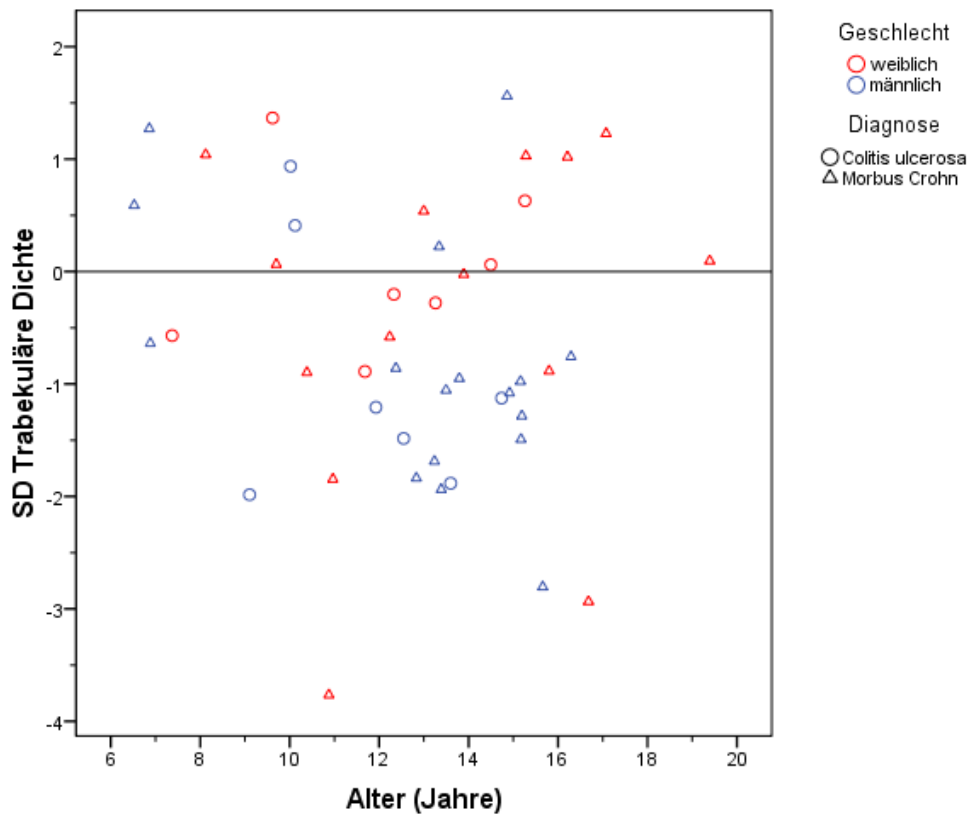


Abb. 21: Standardisierte Werte für die trabekuläre Knochendichte bei Patienten bei Erstdiagnose.

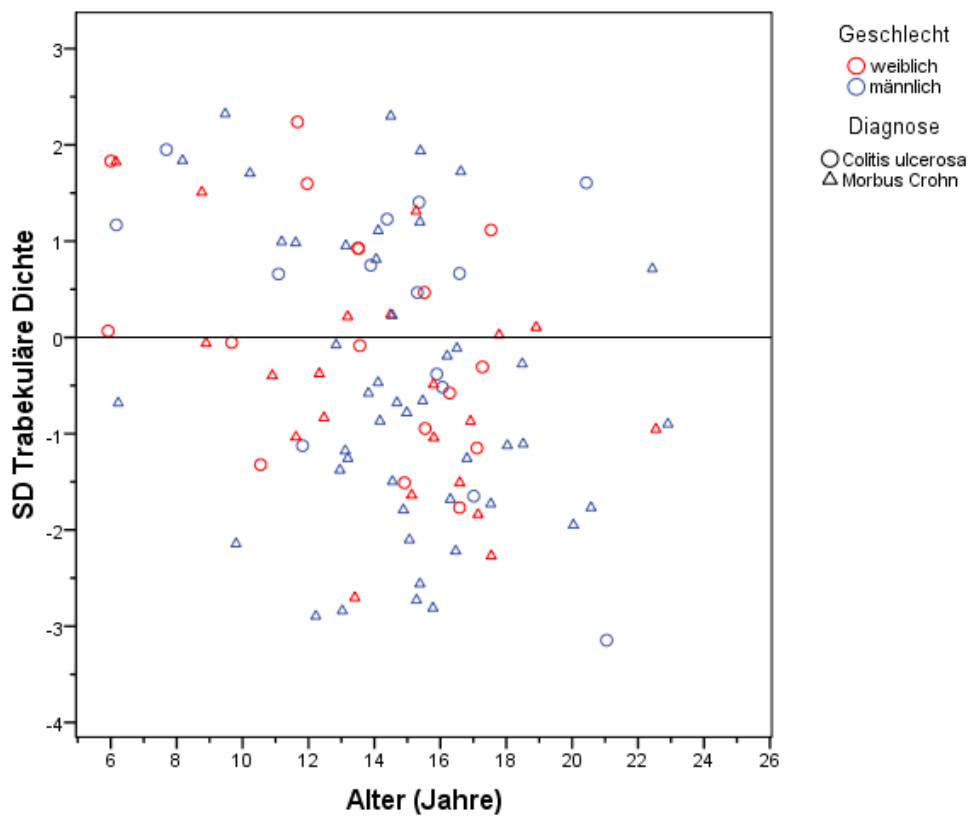


Abb. 22: Standardisierte Werte für die trabekuläre Knochendichte bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung.

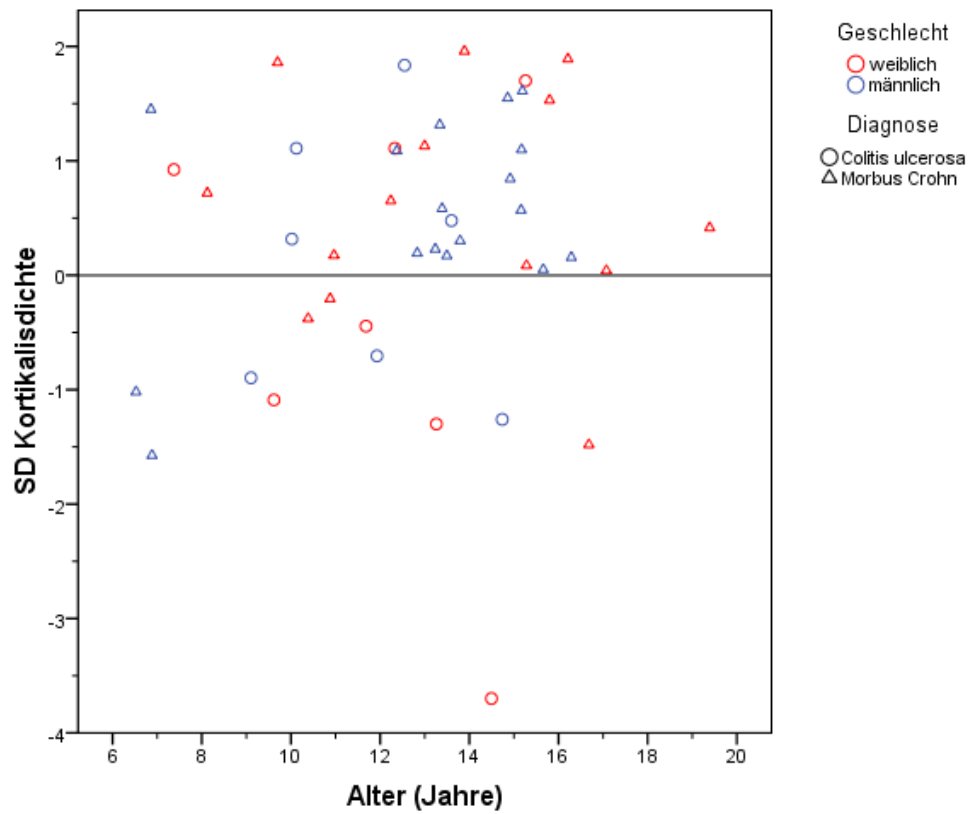


Abb. 23: Standardisierte Werte für die kortikale Knochendichte bei Patienten bei Erstdiagnose.

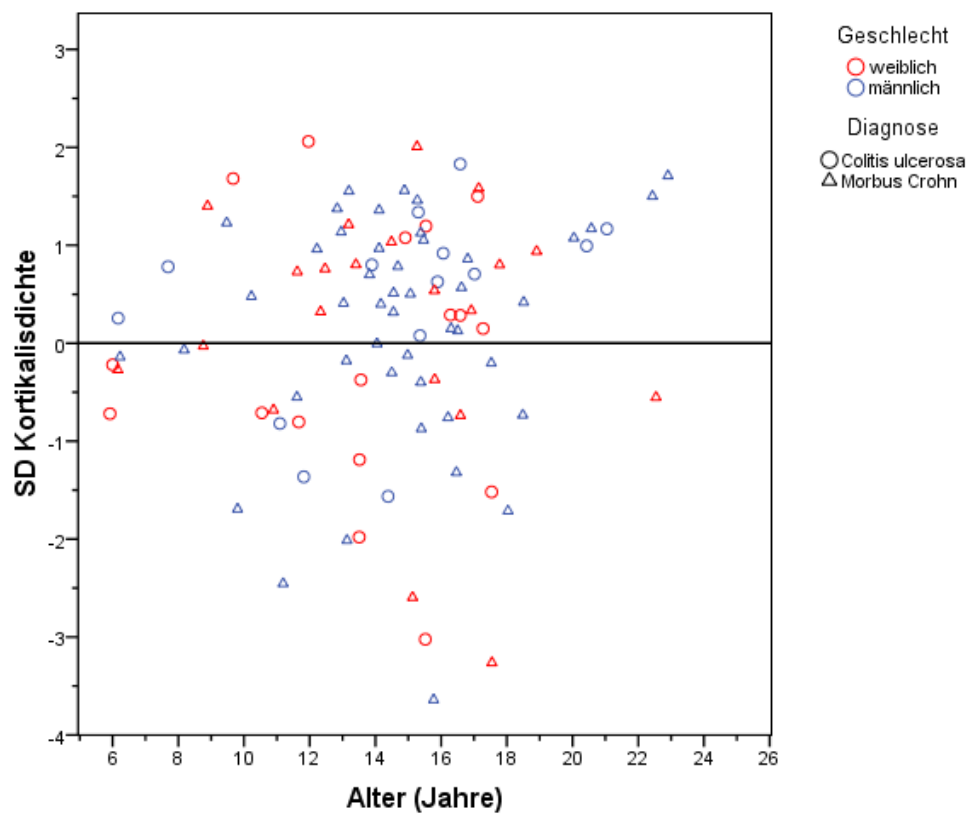


Abb. 24: Standardisierte Werte für die kortikale Knochendichte bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung.

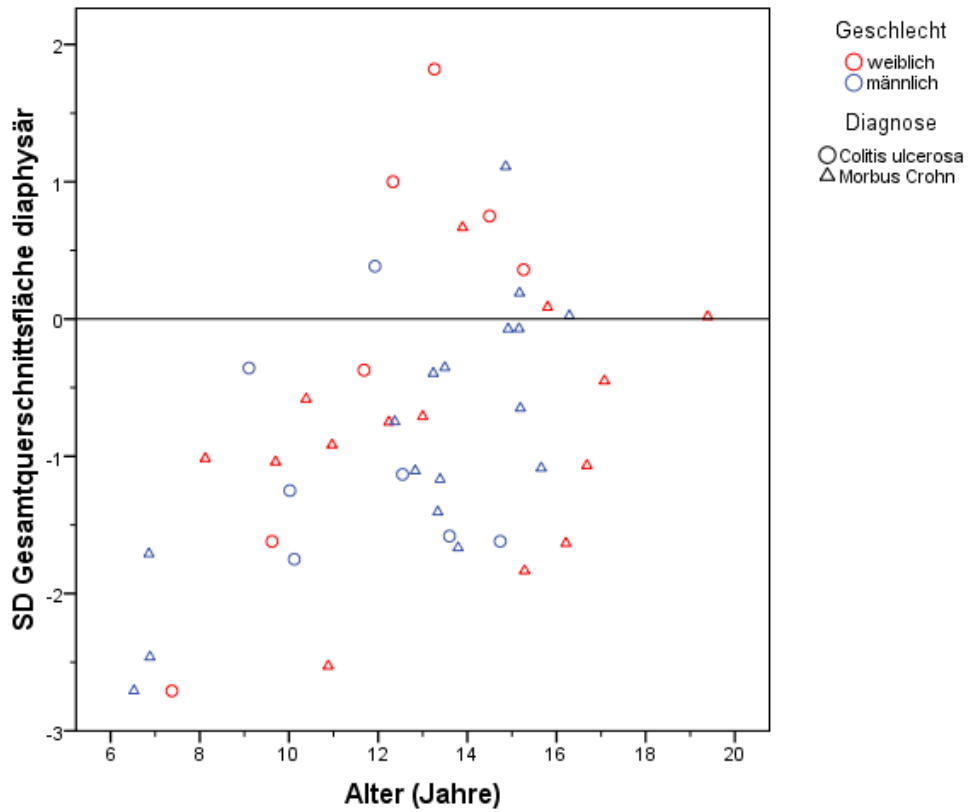


Abb. 25: Standardisierte Werte für die Gesamtknochenquerschnittsfläche diaphysär bei Patienten bei Erstdiagnose.

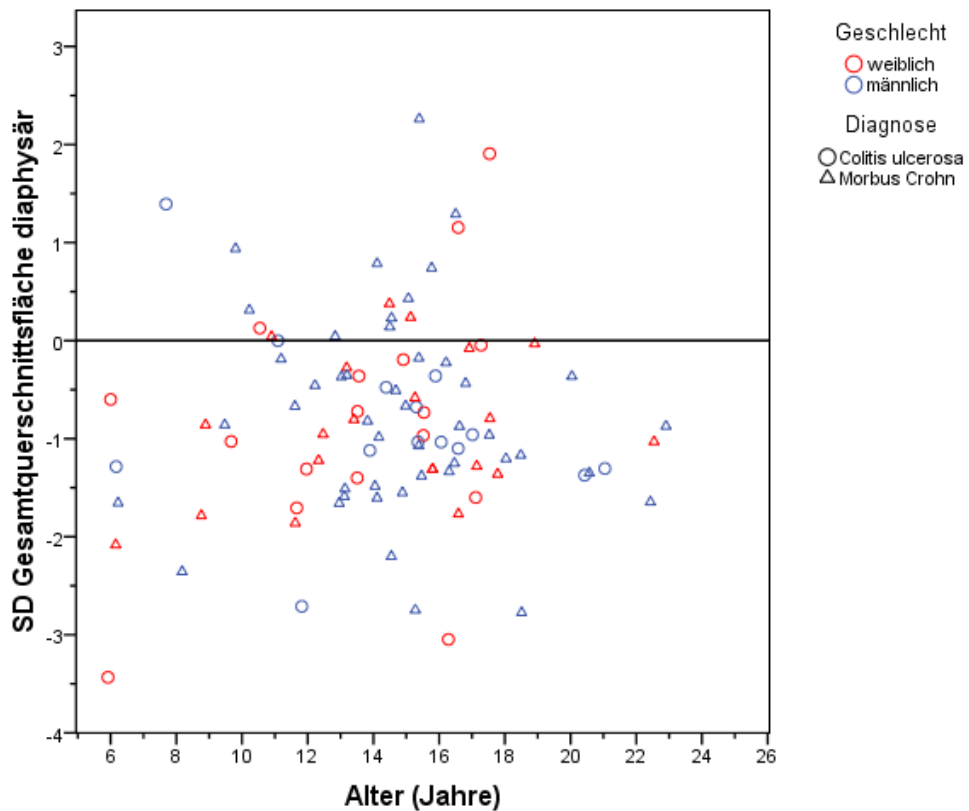


Abb. 26: Standardisierte Werte für die Gesamtknochenquerschnittsfläche diaphysär bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung.

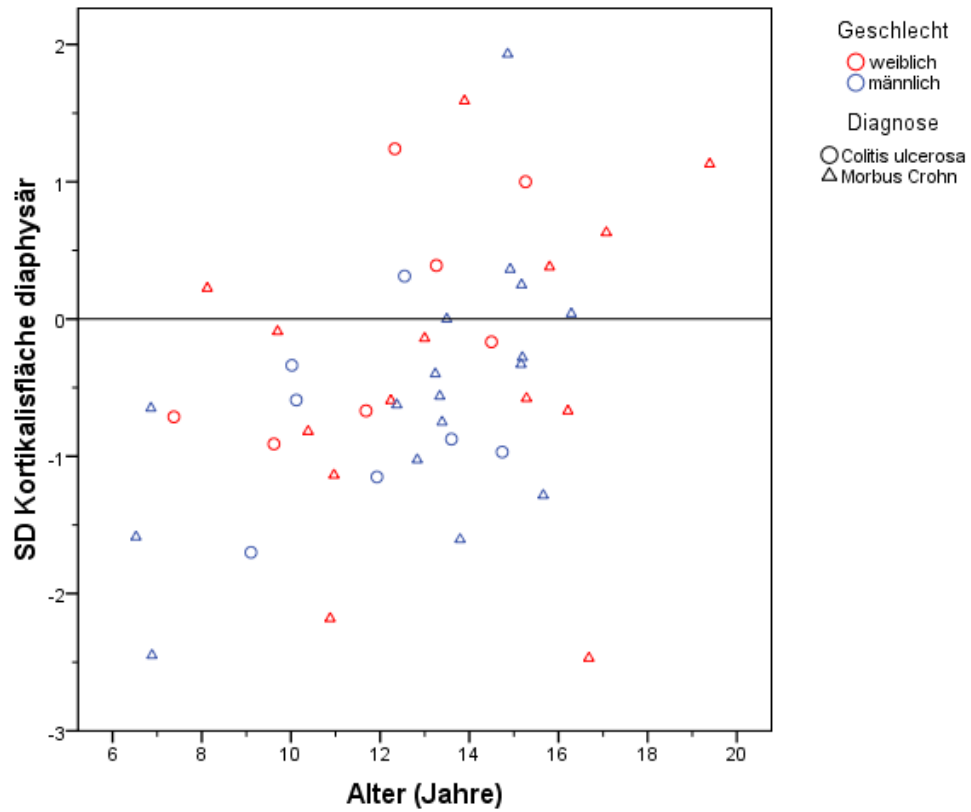


Abb. 27: Standardisierte Werte für die Kortikalisfläche diaphysär bei Patienten bei Erstdiagnose.

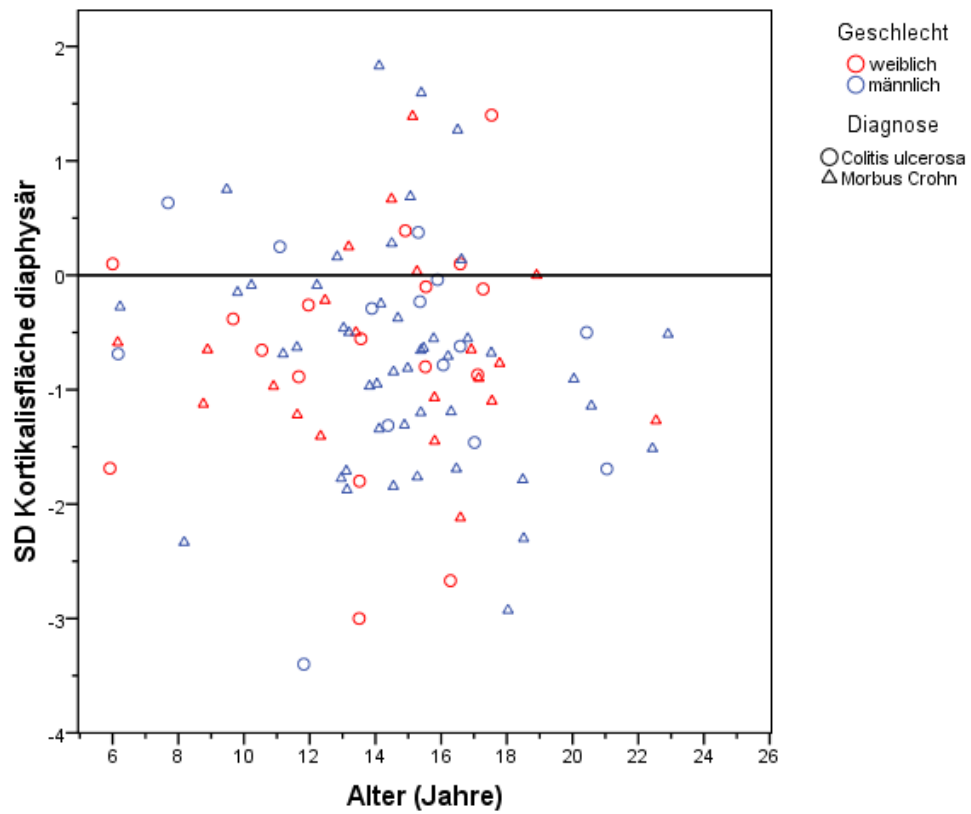
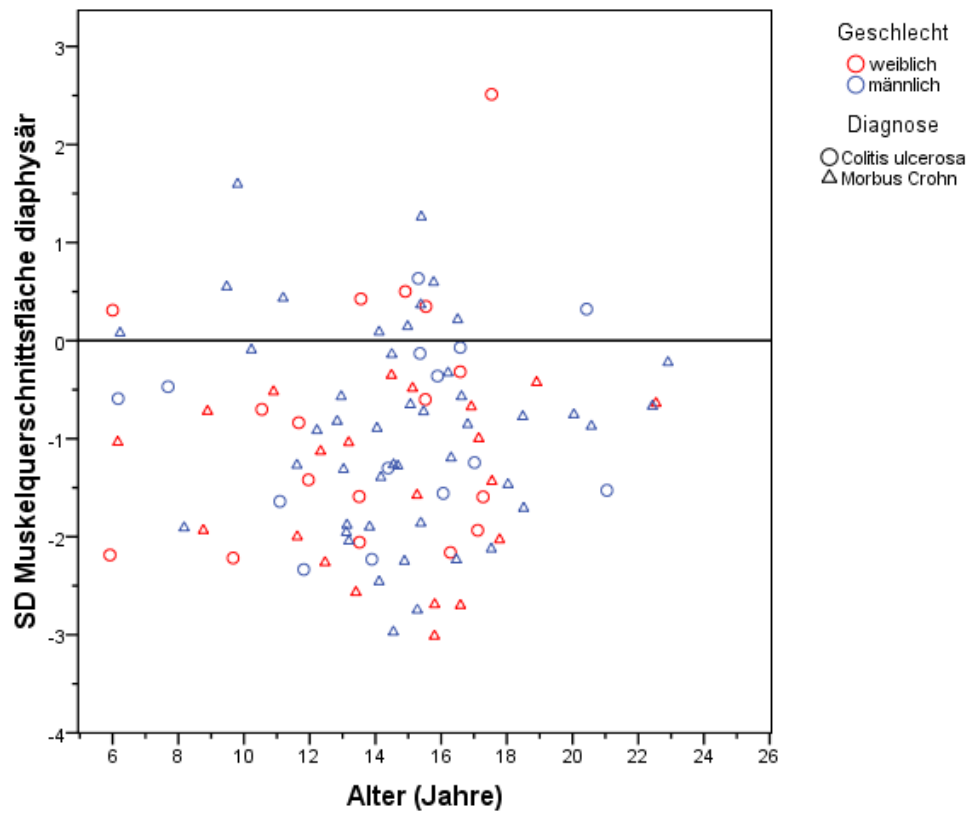
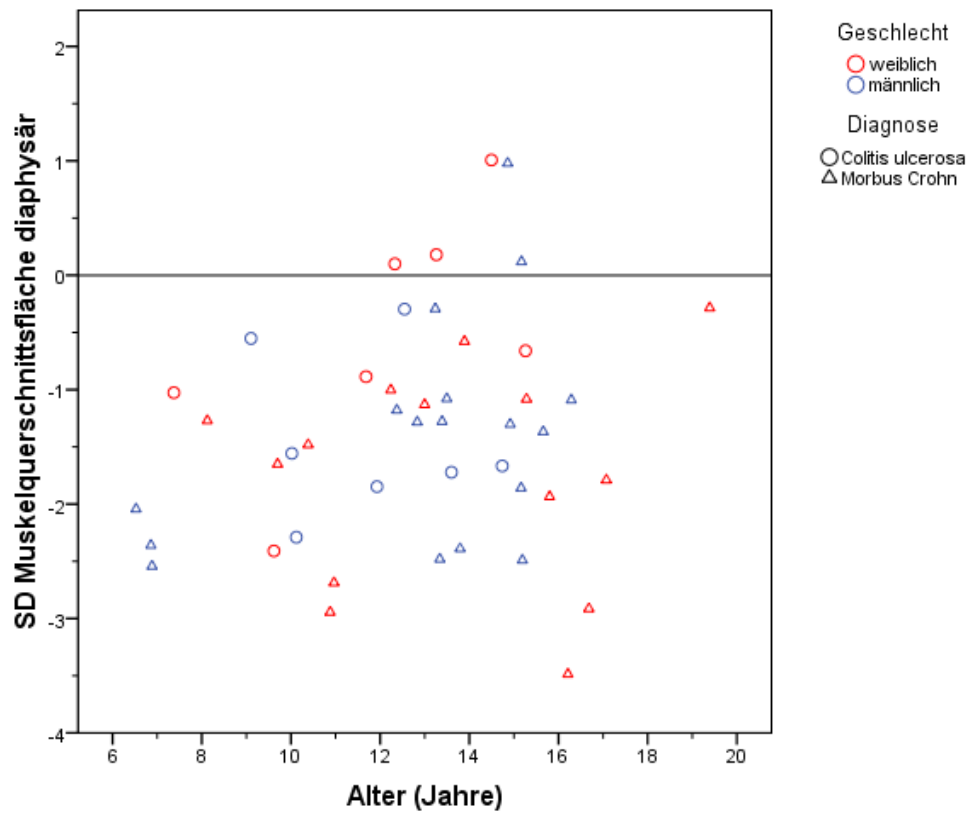


Abb. 28: Standardisierte Werte für die Kortikalisfläche diaphysär bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung.





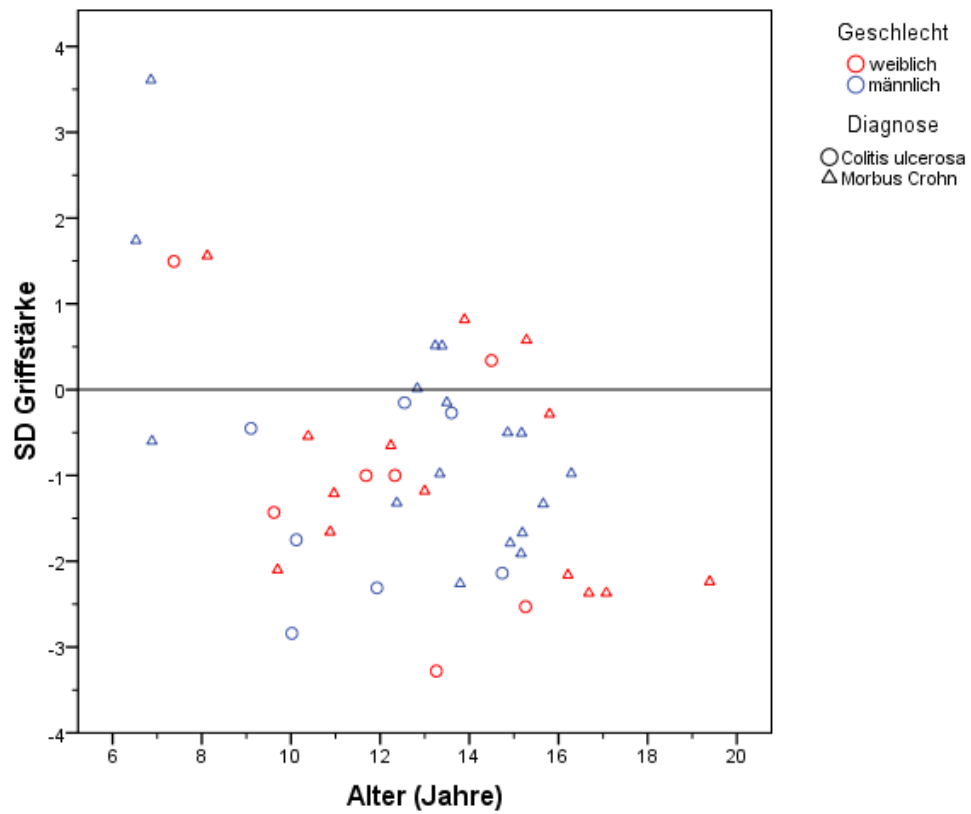


Abb. 31: Standardisierte Werte für die Griffstärke bei Patienten bei Erstdiagnose.

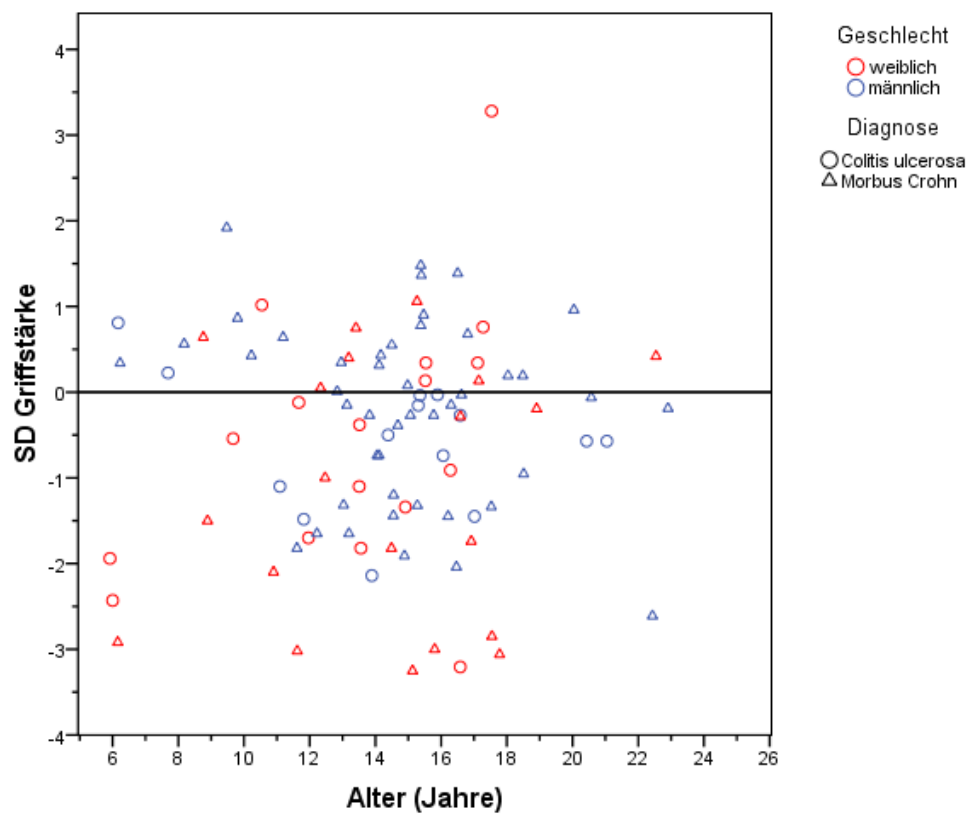


Abb. 32: Standardisierte Werte für die Griffstärke bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung.

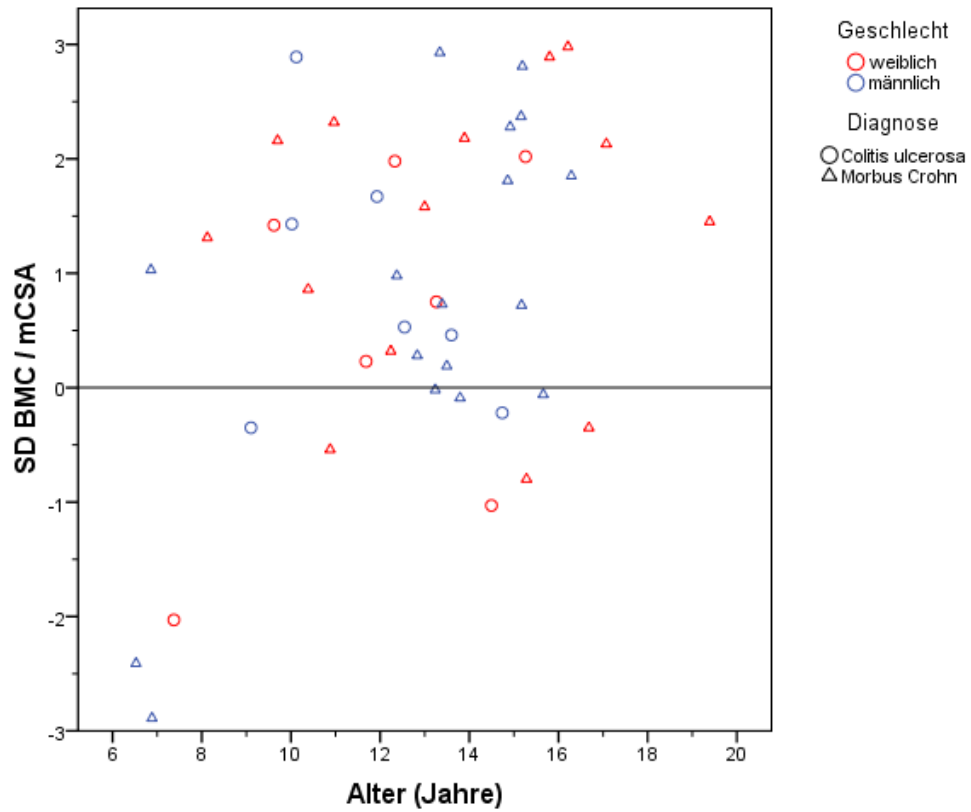


Abb. 33: Standardisierter Quotient aus Knochenmineralgehalt und Muskelquerschnittsfläche bei Patienten bei Erstdiagnose.

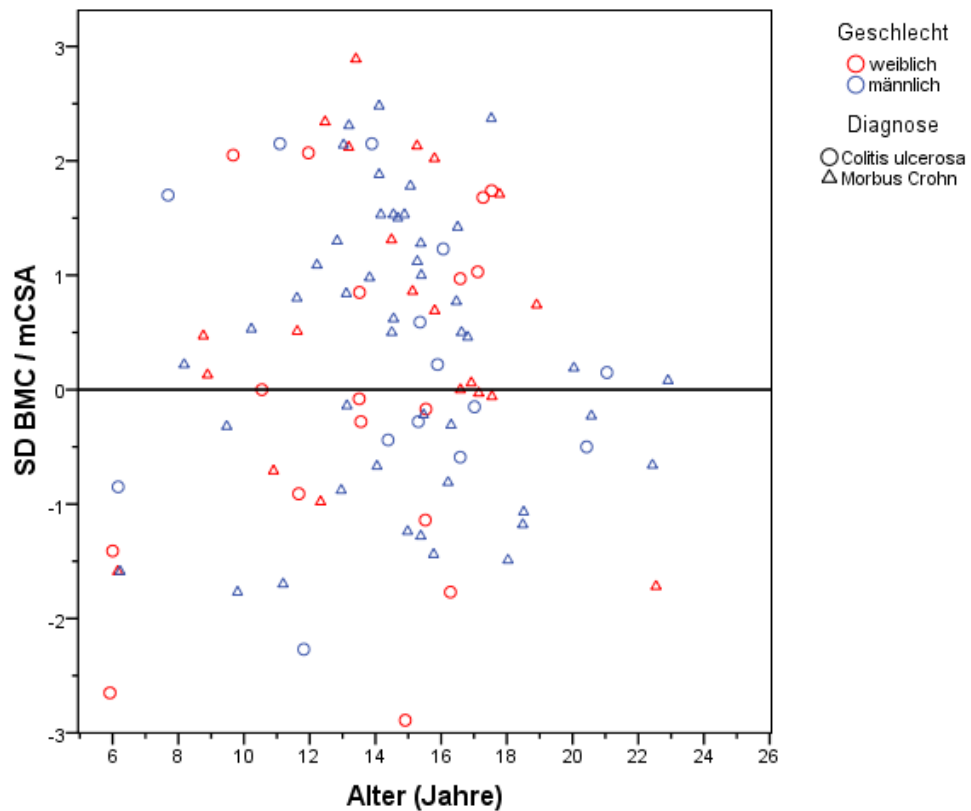


Abb. 34: Standardisierter Quotient aus Knochenmineralgehalt und Muskelquerschnittsfläche bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung.

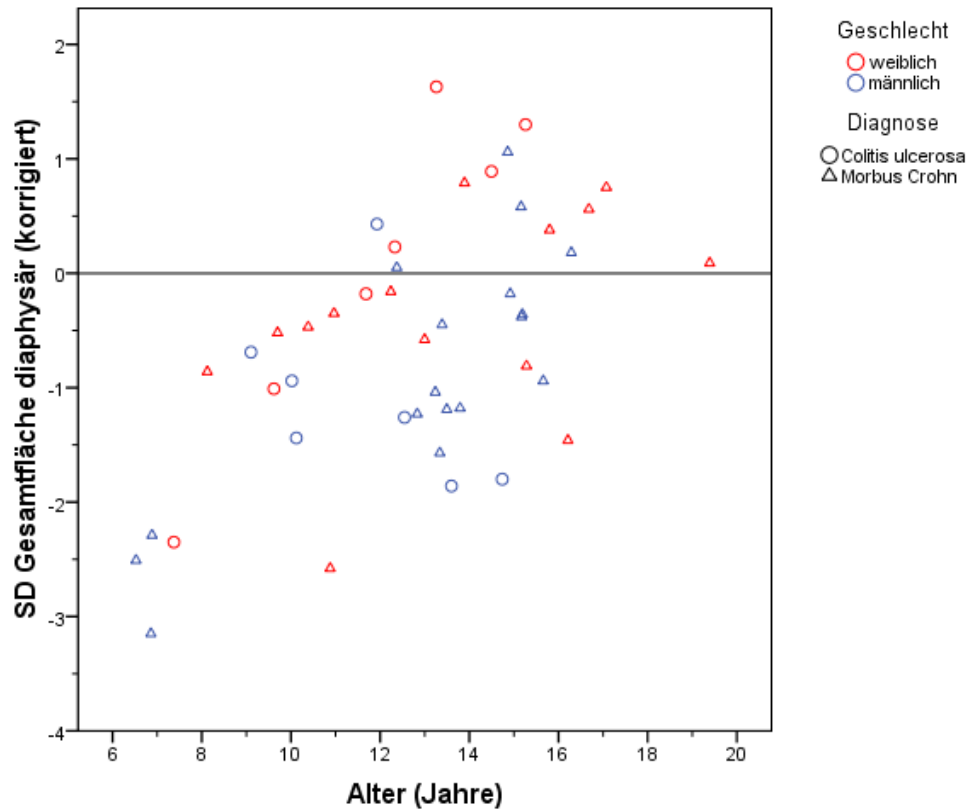


Abb. 35: Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Gesamtknochenquerschnittsfläche diaphysär bei Patienten bei Erstdiagnose.

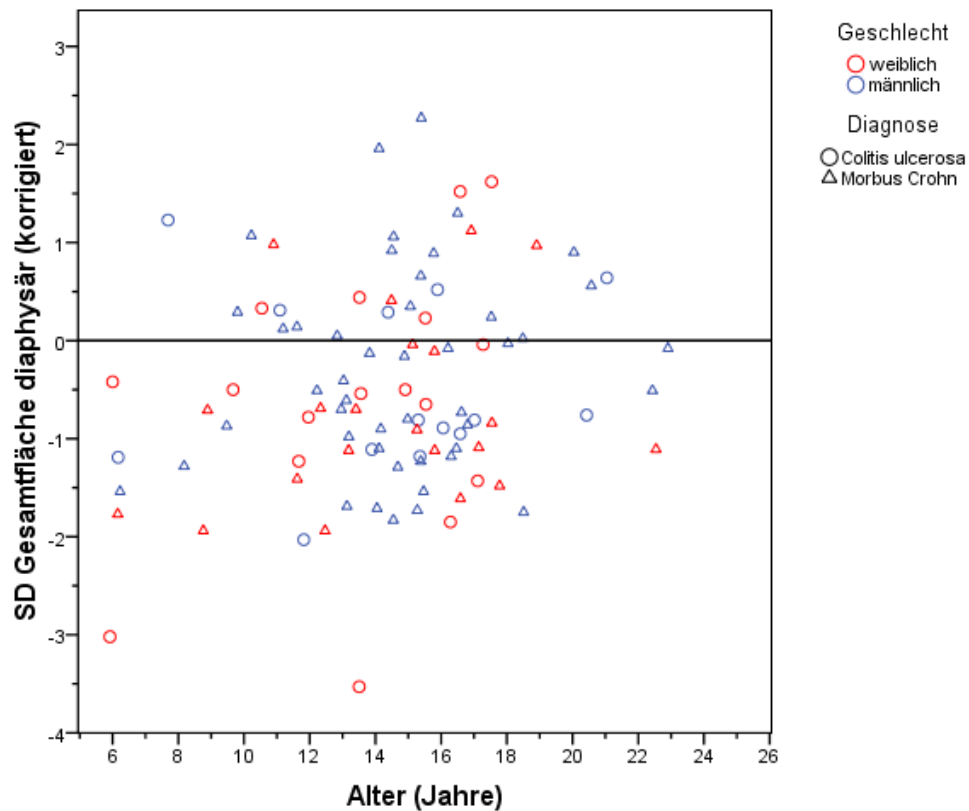


Abb. 36: Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Gesamtknochenquerschnittsfläche diaphysär bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung.

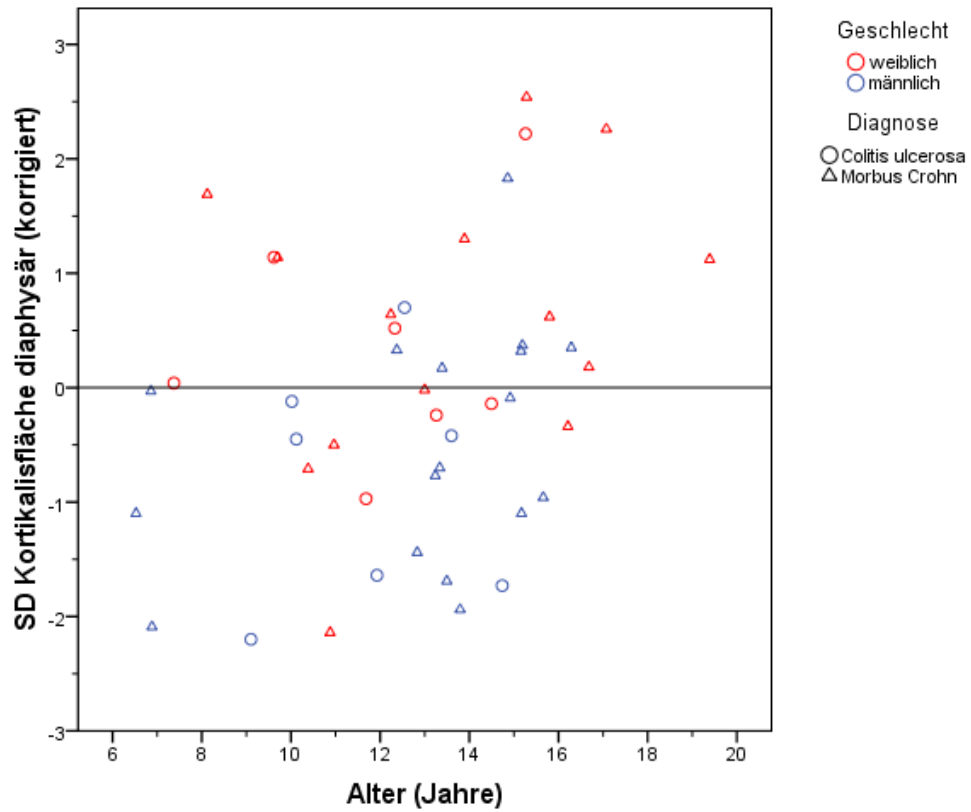


Abb. 37: Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Kortikalisfläche diaphysär bei Patienten bei Erstdiagnose.

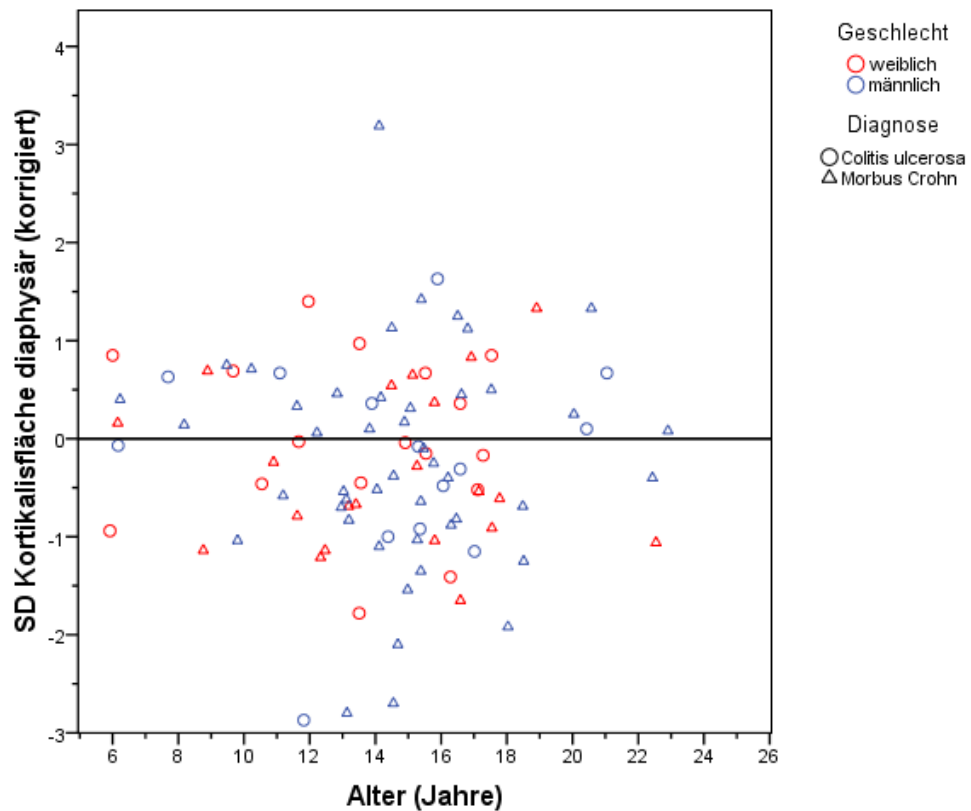


Abb. 38: Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Kortikalisfläche diaphysär bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung.

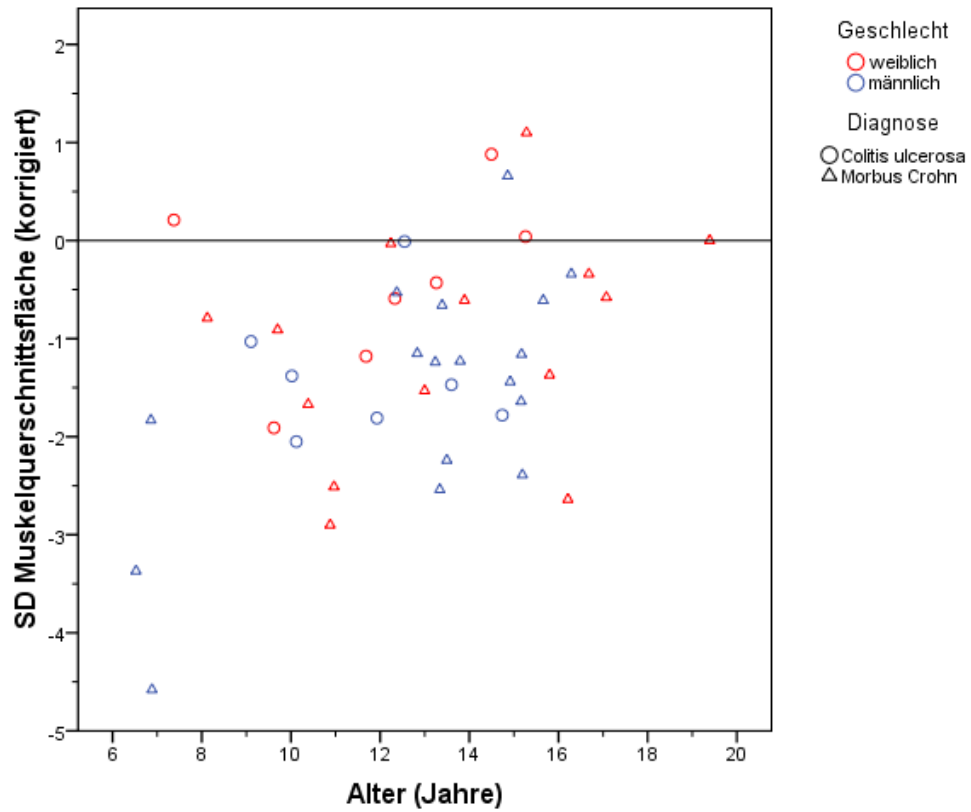


Abb. 39: Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Muskelquerschnittsfläche bei Patienten bei Erstdiagnose.

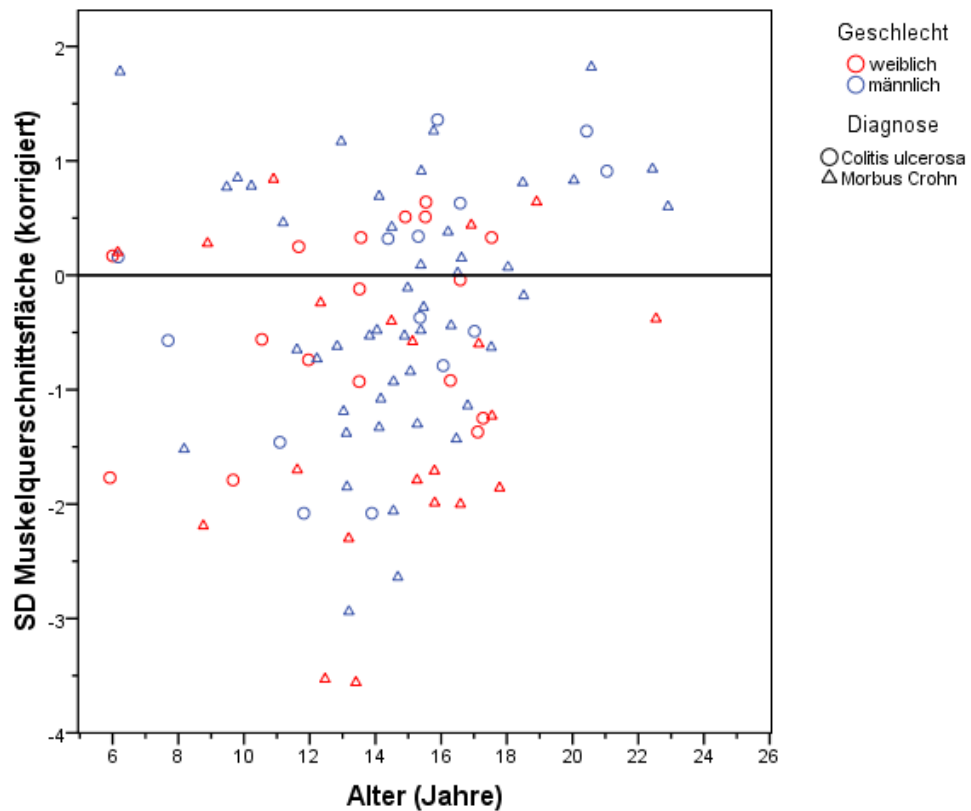


Abb. 40: Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Muskelquerschnittsfläche bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung.

### **3.10 Vergleich zwischen den Patientengruppen mit bzw. ohne systemische Steroidmedikation**

Im Folgenden werden die Patienten dahingehend in Gruppen aufgeteilt, ob sie jemals eine systemische Steroidtherapie erhalten hatten oder nicht. Dabei werden nur Patienten mit länger bestehender Erkrankung berücksichtigt, da bei Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, auch wenn schon mit einer systemischen Steroidtherapie begonnen worden war, auf Grund der Kürze der Exposition gegenüber Steroiden noch mit keinen relevanten Veränderungen am Knochen und Muskel zu rechnen ist.

Patienten mit systemischer Steroidtherapie waren insgesamt signifikant älter und wiesen zudem ein höheres Alter bei Beginn der Symptomatik und bei Diagnosestellung auf (Tab. 5). Weiterhin zeigte sich eine signifikante Verringerung der Körpergröße. Der kumulative modifizierte Lloyd-Still-Index war, als Zeichen einer über die Zeit erhöhten Entzündungsaktivität, signifikant erniedrigt ( $p < 0,05$ ). Bei den pQCT-Parametern fanden sich nach Korrektur für die Körpergröße keine signifikant unterschiedlichen Parameter zwischen Patienten, die Steroide erhalten hatten und solchen ohne vorausgegangener Steroidtherapie (Abb. 41-50). An Laborparametern des Knochenstoffwechsels war die knochenspezifische alkalische Phosphatase in der Gruppe der Patienten mit systemischer Steroidtherapie signifikant erniedrigt.

Parameter	Keine systemische Steroidtherapie (7 CU/23 MC)	Systemische Steroidtherapie (24 CU/44 MC)	p-Werte zwischen den Gruppen <sup>#</sup>
Geschlecht	8 w / 22 m	30 w/ 38 m	NS
Alter (Jahre)	12,99 ± 3,2	15,03 ± 3,6	p = 0,007
Knochenalter (Jahre)	12,33 ± 3,8	13,68 ± 3,7	NS
<u>Tanner-Stadium</u>			NS
Präpubertär	10 (33,3%)	19 (28%)	
Frühe Pubertät	8 (26,7%)	16 (24%)	
Adoleszenz	12 (40%)	33 (48%)	
Größe (SD)	-0,56 ± 1,1	-1,01 ± 1,0	p = 0,040
Gewicht (SD)	-0,50 ± 1,0	-0,76 ± 1,1	NS
BMI (SD)	-0,28 ± 1,3	-0,41 ± 1,4	NS
Alter zum Symptombeginn (Jahre)	9,31 ± 3,3	10,59 ± 3,6	p = 0,046
Alter zum Diagnosezeitpunkt (Jahre)	10,07 ± 3,3	11,32 ± 3,5	p = 0,044
<u>Krankheitslokalisation</u>			p = 0,025
Kolon	8	36	
Oberer GIT	0	2	
Terminales Ileum / Coecum	9	7	
Dünndarm und Kolon	13	23	
Kumulativedosis Steroide (mg)	Keine	2404,5 (480-14840)	
Kum. mod. Lloyd-Still-Index	63,5 (54,25-82,67)	59,63 (45,75-84,2)	p = 0,007
Albumin (g/dl)	4,35 (3,5-5,2)	4,35 (2,5-5,3)	NS
CrP (mg/dl)	0,39 (0-5,1)	0,42 (0-19,9)	NS
BSG (mm/h)	13,0 (3-72)	17,5 (1-82)	NS
baP (%)	74 (17-93)	53 (5-89)	p = 0,018
Trabekuläre BMD (SD)	-0,17 ± 1,4	-0,39 ± 1,4	NS
Kortikale BMD (SD)	0,42 ± 1,2	0,04 ± 1,2	NS
Isometrische Griffstärke (SD)	-0,28 ± 1,0	-0,64 ± 1,4	NS
<b>Werte korrigiert für Körpergröße</b>			
Knochenquerschnittsfläche (SD)	-0,47 ± 1,1	-0,48 ± 1,0	NS
Kortikalisfläche (SD)	-0,15 ± 1,1	-0,24 ± 1,0	NS
Muskelquerschnittsfläche (SD)	-0,44 ± 1,3	-0,48 ± 1,1	NS

Tabelle 5: Vergleich der Patientengruppen mit bzw. ohne systemische Steroidmedikation, angegeben werden Mittelwert mit Standardabweichung bzw. Median mit Minimum und Maximum. BMI, body mass index, BMD, bone mineral density; # signifikante Differenz zwischen der Steroidgruppe und der Nicht-Steroidgruppe, Testung mittels Wilcoxon-Rangsummentest bzw. Chi-Quadrat-Test; w, weiblich; m, männlich; MC, Morbus Crohn; CU, Colitis ulcerosa; NS, nicht signifikant.

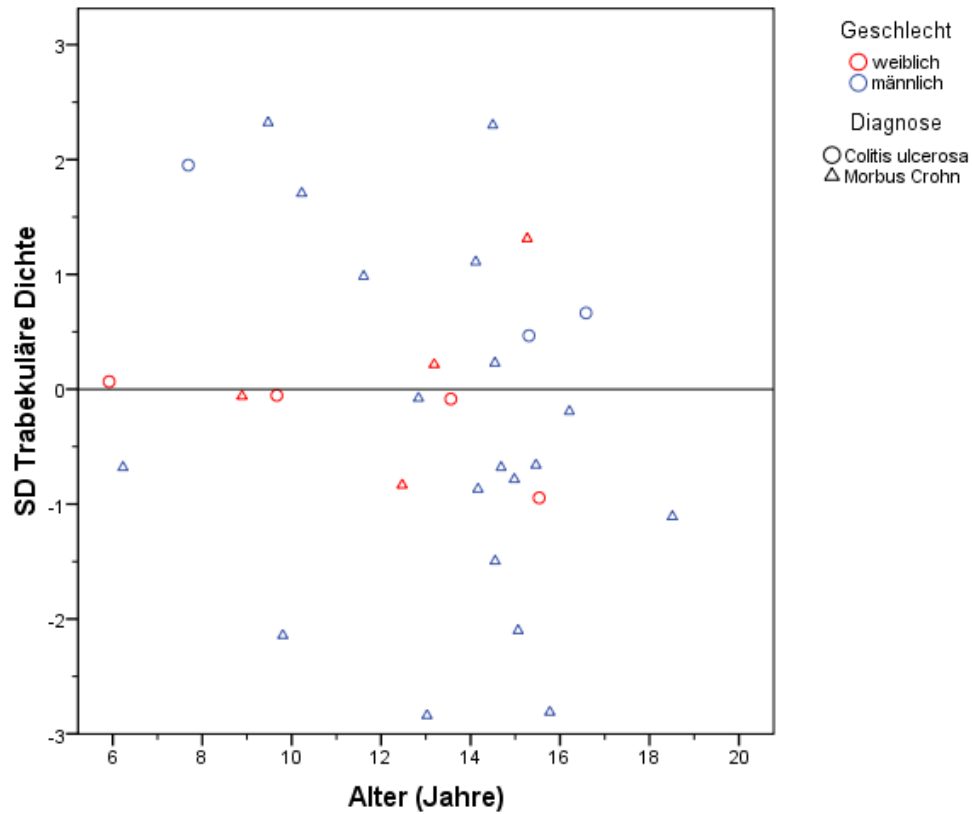


Abb. 41: Standardisierte Werte für die trabekuläre Knochendichte bei Patienten ohne systemische Steroidmedikation.

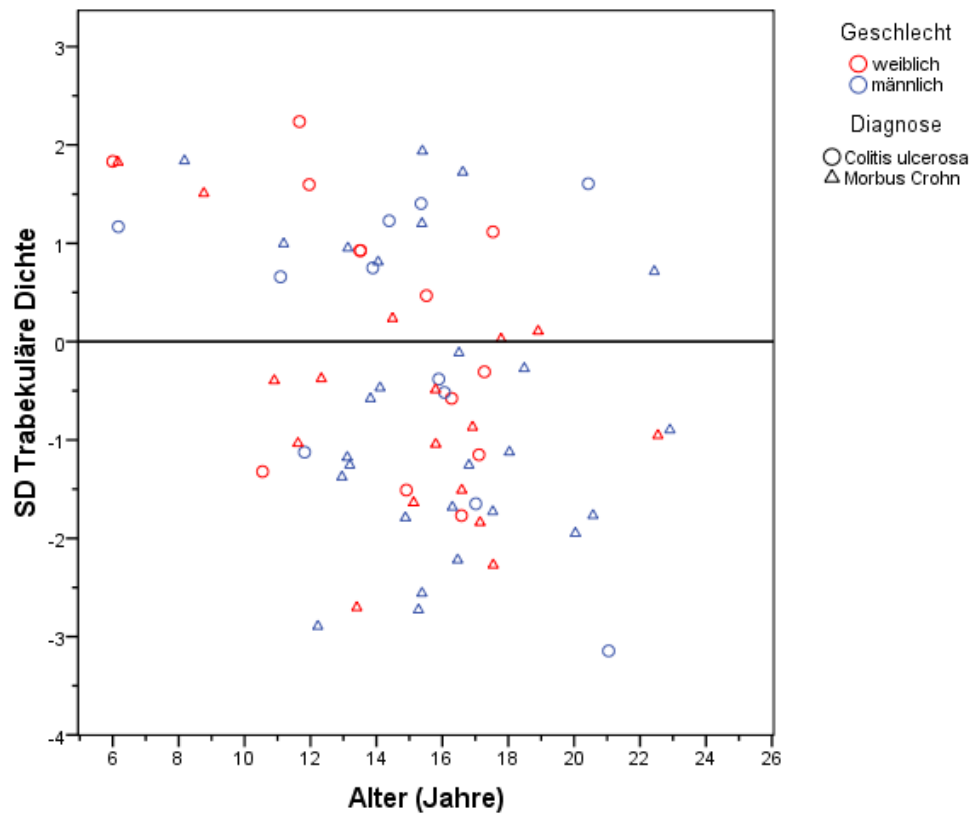


Abb. 42: Standardisierte Werte für die trabekuläre Knochendichte bei Patienten mit systemischer Steroidmedikation.



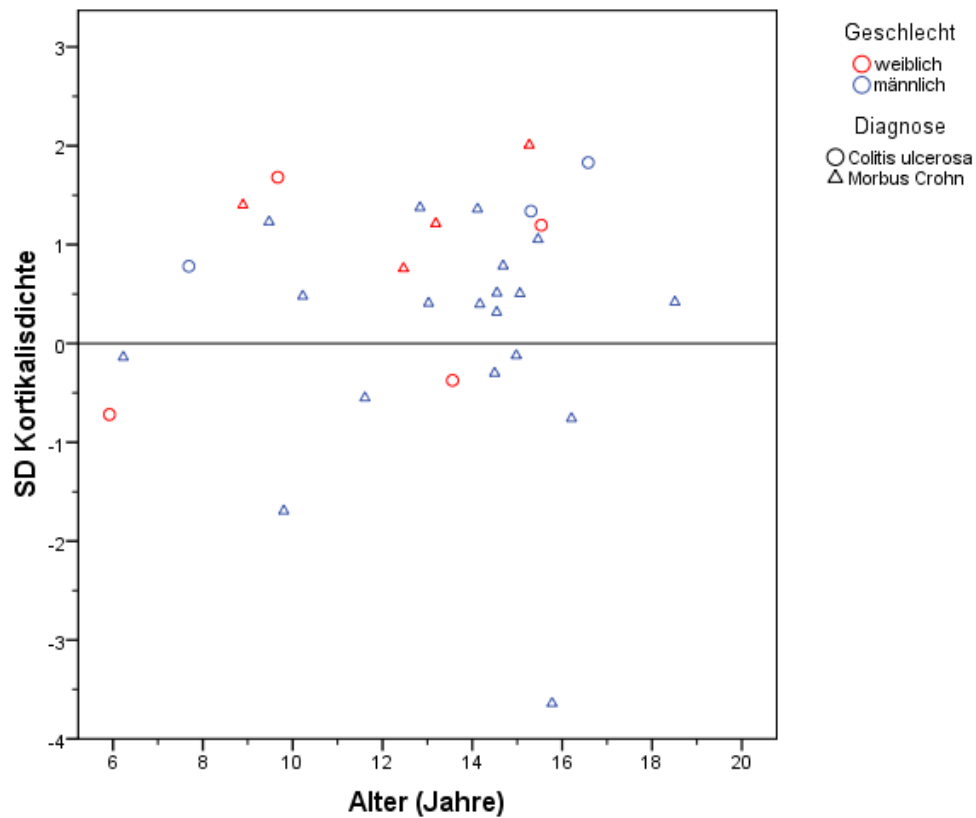


Abb. 43: Standardisierte Werte für die kortikale Knochendichte bei Patienten ohne systemische Steroidmedikation.

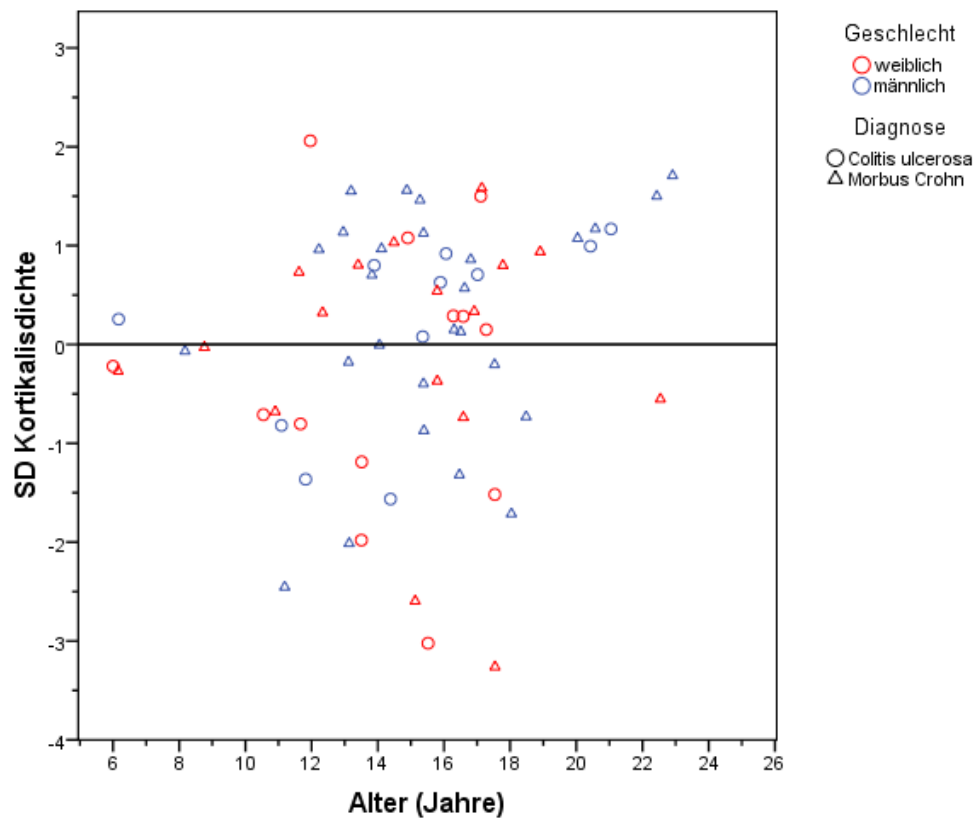


Abb. 44: Standardisierte Werte für die kortikale Knochendichte bei Patienten mit systemischer Steroidmedikation.

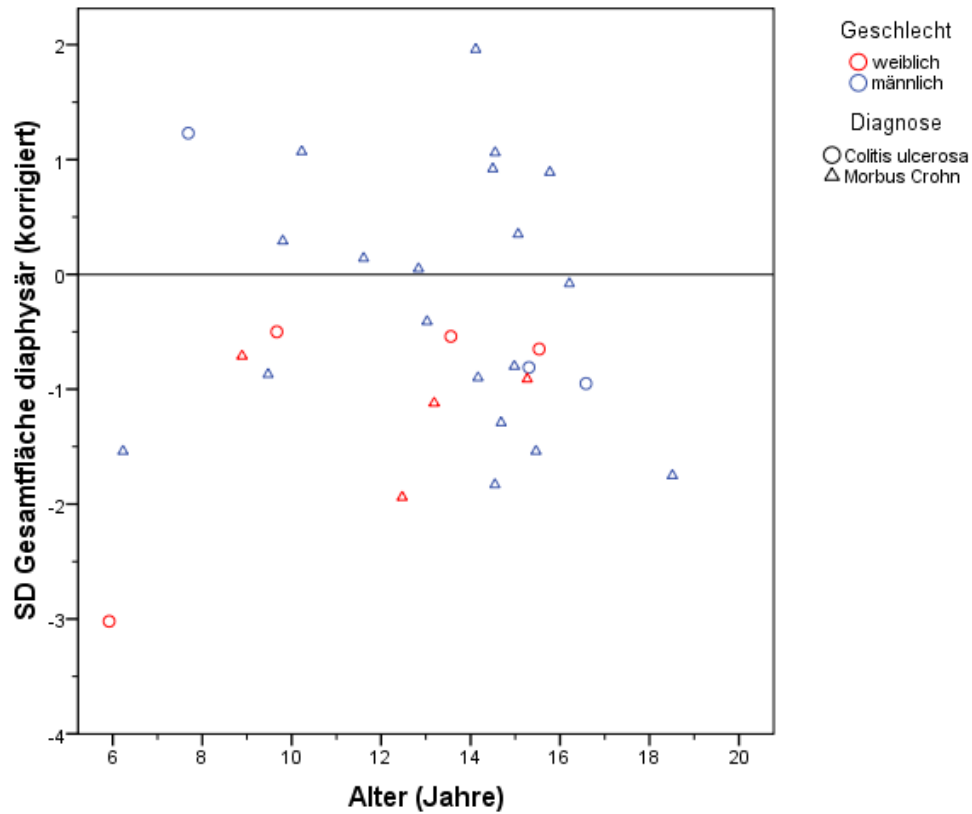


Abb. 45: Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Gesamtknochenquerschnittsfläche diaphysär bei Patienten ohne systemische Steroidmedikation.

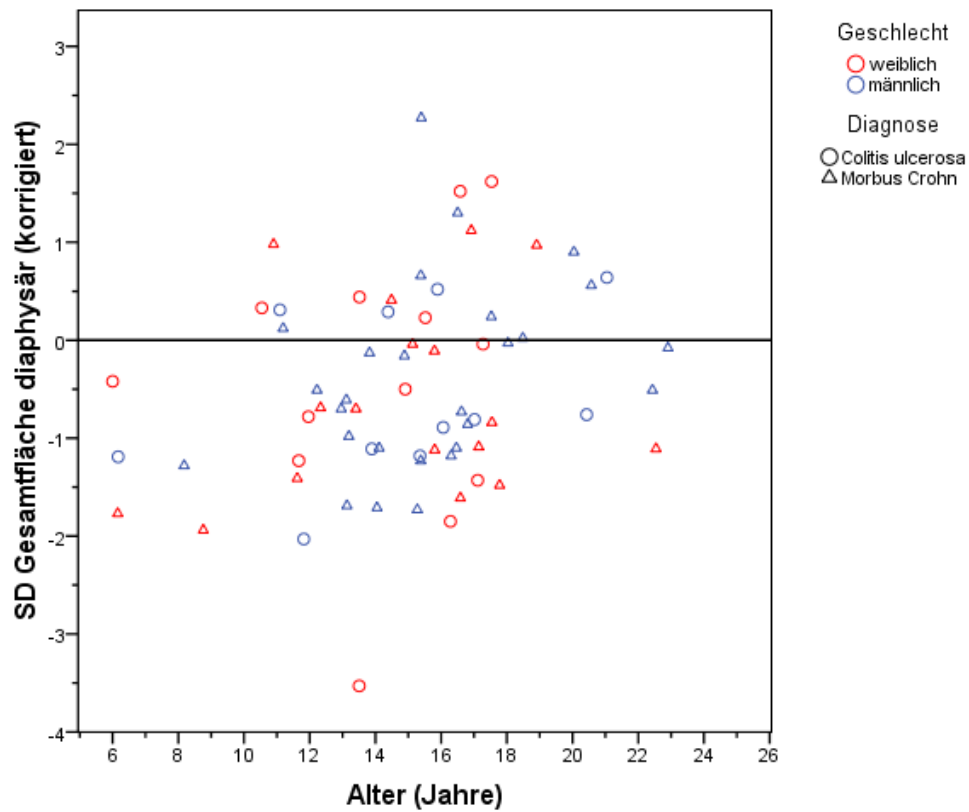


Abb. 46: Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Gesamtknochenquerschnittsfläche diaphysär bei Patienten mit systemischer Steroidmedikation.

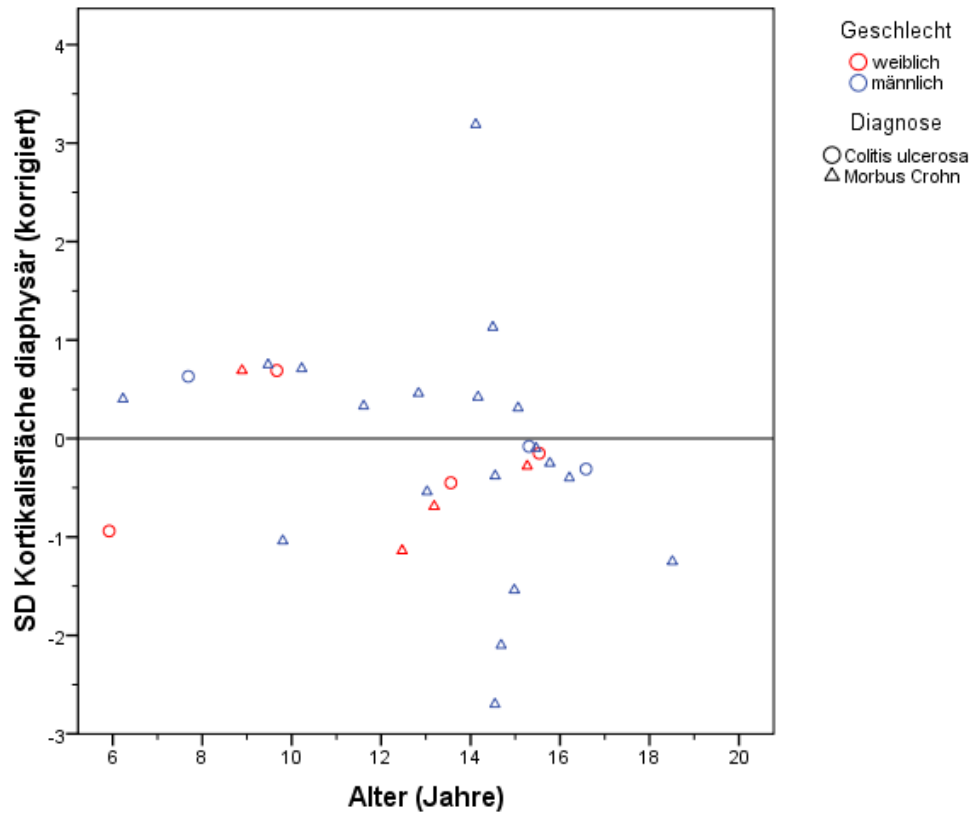


Abb. 47: Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Kortikalisfläche diaphysär bei Patienten ohne systemische Steroidmedikation.

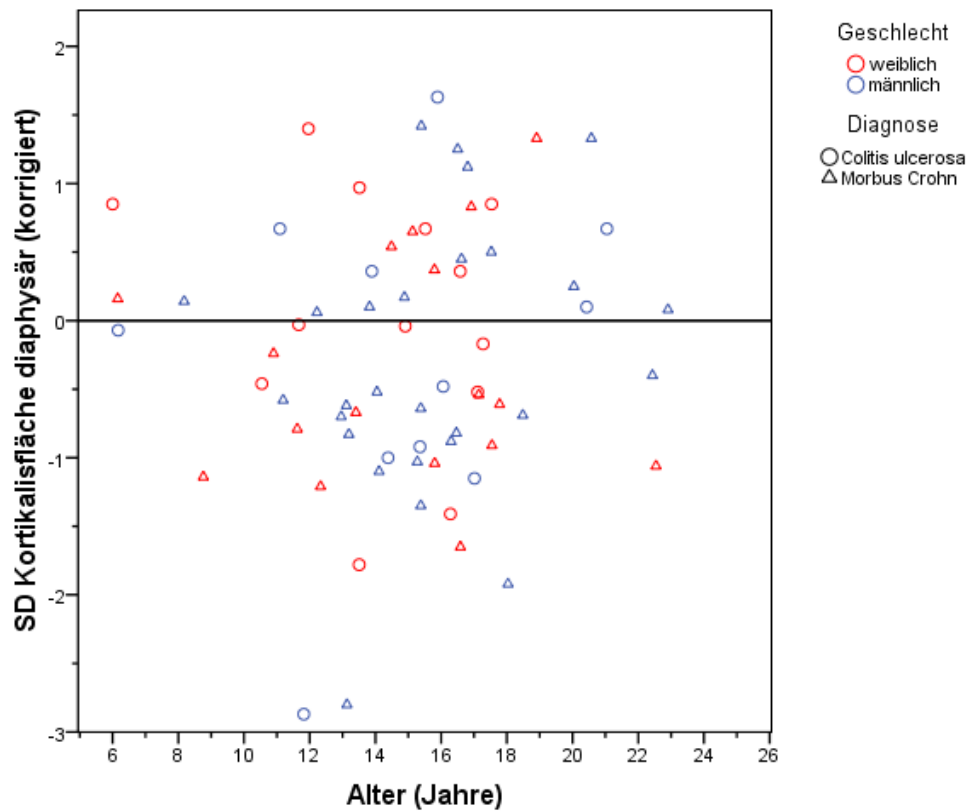


Abb. 48: Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Kortikalisfläche diaphysär bei Patienten mit systemischer Steroidmedikation.

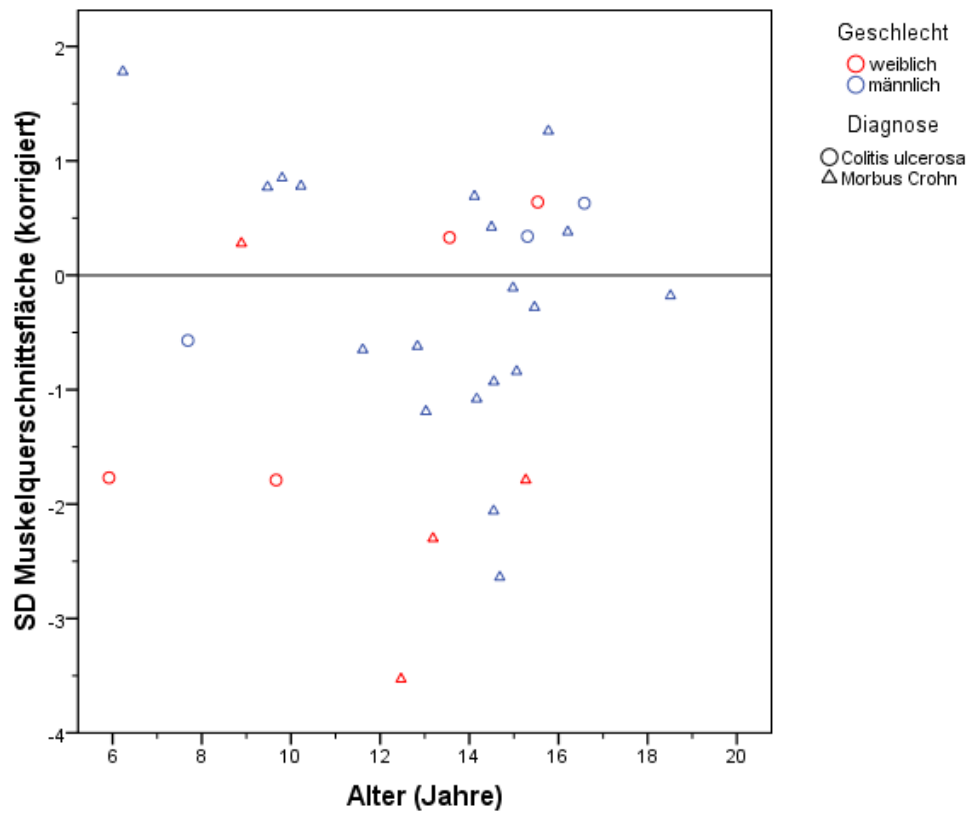


Abb. 49: Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Muskelquerschnittsfläche bei Patienten ohne systemische Steroidmedikation.

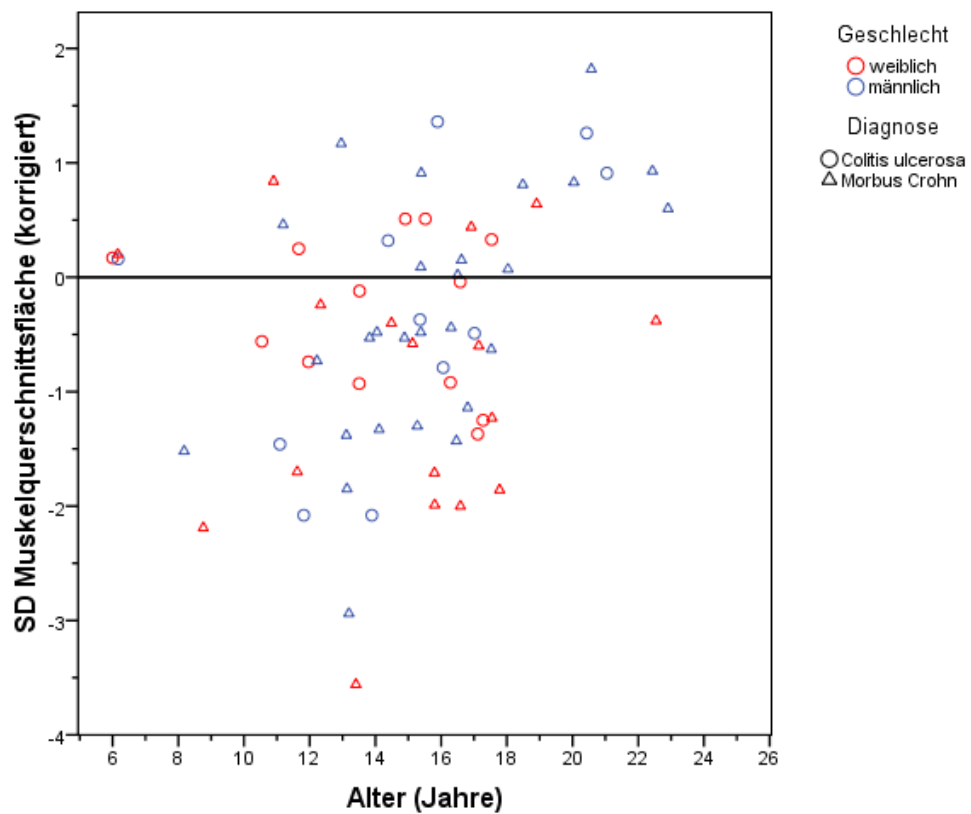


Abb. 50: Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Muskelquerschnittsfläche bei Patienten mit systemischer Steroidmedikation.

## 4 Diskussion

In dieser Arbeit wurden an einem großen Kollektiv von 143 pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa im Sinne einer Querschnittsstudie die Knochendichte und Knochengeometrie sowie Parameter der Muskelgeometrie und Muskelfunktion mittels der dreidimensionalen pQCT-Methode untersucht. Nach unserem Wissen ist dies die erste Untersuchung mit dieser Methode am Unterarm an einem pädiatrischen Kollektiv mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. In diese Studie konnte ein Großteil der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingeschlossen werden, die in der pädiatrisch-gastroenterologischen Ambulanz im Dr. von Haunerschen Kinderspital betreut werden. Durch den großen Einzugsbereich der Abteilung, die hohe Einschlussquote und die Erfassung von allen Altersgruppen ist es möglich, repräsentative Aussagen über pädiatrische Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu treffen.

In fast allen publizierten Arbeiten zur Knochendichte bei pädiatrischen CED-Patienten wird die Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) verwendet (53;57;62;109). Diese Methode erlaubt allerdings nur die Bestimmung des Knochenmineralgehalts bezogen auf die Knochenfläche (areal bone mineral density, aBMD). Es besteht die Gefahr, bei reduzierter Knochengeometrie mit unzureichendem Knochenwachstum die Knochendichte in diesem Summationsverfahren zu unterschätzen (57). Insbesondere Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen weisen häufig ein zu geringes Körper- und damit auch Knochenwachstum (Stunting) auf (110-113). Eine mathematische Korrektur der aBMD ist somit nötig und führt zu einer deutlichen Verringerung des Anteils der Patienten, die eine Erniedrigung der Knochendichte aufweisen (57). Die in dieser Arbeit verwendete periphere quantitative Computertomographie erlaubt als Schnittbildverfahren die Bestimmung einer dreidimensionalen „wahren“ Knochendichte. Es können dabei die einzelnen Kompartimente des Knochens (trabekulärer und kortikaler Knochen) getrennt beurteilt werden (105). Dies ist bei der Durchführung einer DXA-Untersuchung nicht möglich. Weiterhin erlaubt die pQCT-Methode, Aussagen über die Muskel- und Fettmasse an der untersuchten Extremität zu treffen und das Zusammenspiel zwischen Muskelmasse, Knochendichte und Knochengeometrie zu beurteilen (104;105). Durch die DONALD-Studie, in der alters- und geschlechtsabhängige Normwerte erhoben wurden, ermöglicht die Methode

einen Vergleich der Daten mit einem Normkollektiv (105). Beide Methoden werden allerdings durch eine Retardierung des Knochenalters beeinflusst. In dieser Arbeit erfolgte eine Korrektur der betroffenen Messwerte anhand der Körpergröße, eine Korrektur bezüglich des Knochenalters wurde nicht durchgeführt. Weiterhin ist zu bemerken, dass die Parameter der pQCT-Messung nicht für eine vorliegende Verzögerung der Pubertätsentwicklung korrigiert werden konnten. Pubertäre kleinwüchsige Kinder könnten somit mit präpubertären normalwüchsigen Kindern in derselben Gruppe gegeneinander und gegen den Normwert verglichen worden sein. Zusätzlich zu den Messwerten der pQCT-Untersuchung wurden zum Messzeitpunkt umfangreiche Daten zu Parametern des Calcium- und Knochenstoffwechsels sowie der laborchemischen und klinischen Entzündungsaktivität und Medikation der Patienten ermittelt mit dem Ziel, Risikofaktoren für eine veränderte Knochengeometrie und erniedrigte Knochendichte festzustellen. Weiterhin gelang es in der Studie, sowohl Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch Patienten mit längerer Krankheitsdauer zu untersuchen, zu vergleichen, Analysen zwischen den Krankheitsentitäten durchzuführen und den Effekt von lang dauernder Steroidbehandlung zu betrachten. Da die Studie als Querschnittsuntersuchung angelegt ist, erlaubt sie nicht die Einflüsse von z.B. Entzündungsaktivität, der Medikation, der Veränderung des Ernährungszustandes und der Muskelmasse im Verlauf auf die Knochenparameter zu bestimmen. Durch die Untersuchung der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Patienten mit seit längerer Zeit bestehender Erkrankung und Therapie konnten jedoch die verschiedenen Auffälligkeiten der Knochenstruktur und Muskulatur in den jeweiligen Gruppen beschrieben und Hypothesen über deren Entstehung generiert werden. Ein kausaler Zusammenhang kann erst durch die Durchführung einer longitudinalen Untersuchung gefunden werden.

Weiterhin ist einschränkend zu bemerken, dass es in der Gruppe der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf Grund der Schwere der Erkrankung oder aus logistischen Gründen nicht immer möglich war, die pQCT-Messung und die dazu gehörigen Laborabnahmen schon vor Beginn der Therapie durchzuführen. Es ist daher wahrscheinlich, dass die begonnene Therapie bereits zu Veränderungen der Laborparameter geführt haben könnte. Zudem ist die Gruppe der Patienten mit länger bestehender Erkrankung durch die unterschiedlichen Therapieschemata und die unterschiedlich lange Erkrankungsdauer zwangsläufig inhomogen.

Bei der Erhebung der auxologischen Parameter zeigte sich bei bis zu 20% der Patienten ein verzögertes Wachstum mit einem Größen-SD-Score von kleiner -2. Bereits in der Gruppe der Patienten mit Neudiagnose war eine Wachstumsverzögerung bei einem Anteil von 14% der Patienten nachweisbar. Ebenso waren Gewicht und BMI signifikant verringert. Auch bei den Patienten mit längerer Krankheitsdauer war die deutliche Verringerung von Größe, Gewicht und BMI nachzuweisen. Diese Auffälligkeiten finden sich auch in anderen publizierten Untersuchungen bei pädiatrischen Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die ebenfalls eine mangelnde Größenzunahme und Erniedrigung des Körpergewichts bedingt durch die Entzündungsaktivität, Malnutrition und Malabsorption im Rahmen der Grunderkrankung beschrieben haben (113-116). Im Einzelnen finden sich z.B. bei Griffiths et al. bei 21% der Patienten mit M. Crohn zum Zeitpunkt der Diagnose eine Körpergröße unter der dritten Perzentile (117). Bei Pfefferkorn et al. hatten 10% der pädiatrischen Crohn-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose Z-Scores der Körpergröße kleiner -2 Standardabweichungen der Norm (118). Hildebrand et al. konnten zeigen, dass die Wachstumsgeschwindigkeit bei pädiatrischen Patienten mit M. Crohn und Colitis ulcerosa bereits im Jahr vor Diagnosestellung signifikant erniedrigt war (119). Dabei ist der Anteil der Patienten mit Wachstumsretardierung von der Entität der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (M. Crohn bzw. Colitis ulcerosa), dem Zeitpunkt der Untersuchung (Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. Zeitpunkt des Erreichens der Endgröße), der Definition von Wachstumsretardierung und dem untersuchten Kollektiv (Patienten eines tertiären Zentrums bzw. populationsbasierte Untersuchung) abhängig (110;111;117-122). Die Wachstumsretardierung scheint bei Patienten mit M. Crohn ausgeprägter zu sein als bei Patienten mit Colitis ulcerosa (119;123). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit M. Crohn und Colitis ulcerosa bezüglich einer Wachstumsretardierung. Allenfalls fand sich bei Patienten mit M. Crohn zum Zeitpunkt der Neudiagnose eine ausgeprägtere Erniedrigung der Körpergröße.

Die bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vorliegende Entzündungsaktivität, Malnutrition und Malabsorption bedingen zudem eine Erniedrigung der Muskelmasse. Eine Hauptauffälligkeit in der Gruppe der neu diagnostizierten Patienten war die deutliche Verringerung der Muskelmasse bezogen auf Alter und Größe im Vergleich zum Normalkollektiv. Neben dem Gewichtsverlust

ist das Defizit an Muskelmasse bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in der Literatur belegt. So fanden Burnham et al. eine erniedrigte Muskelmasse bei 103 Kindern und jungen Erwachsenen mit M. Crohn auch nach Korrektur für Alter, Größe, ethnische Zugehörigkeit und Tanner-Stadium (124). Auch bei Ward et al. konnte eine signifikante Reduktion der größenkorrigierten Muskelmasse bei pädiatrischen Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen festgestellt werden (125). Bei Dubner et al., die eine pQCT-Messung an der Tibia bei pädiatrischen Patienten mit M. Crohn durchgeführt hatten, fand sich ebenfalls zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine deutliche Reduktion der Muskelmasse (126). In der vorliegenden Arbeit konnten in der multivariaten Regressionsanalyse Albumin mit einem Grenzwert von unter 3,7 mg/dl und ein niedriger mLSS (Zeichen für eine hohe klinische Entzündungsaktivität), als gute Prädiktoren für eine erniedrigte Muskelmasse bestimmt werden. Diese beiden Einflussfaktoren konnten 41% der Variabilität in der Muskelmasse erklären. Erniedrigtes Albumin ist, ebenso wie niedrige Werte für IGF-1, einem wichtigen Regulator der Muskelmasse, ein Indikator für einen Proteinkatabolismus und eine erhöhte Entzündungsaktivität (127). Entzündungsmediatoren wie IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  können dabei durch eine Erniedrigung der Werte für IGF-1 eine vermehrte Proteolyse und Zerstörung von Muskelproteinen bewirken (128). Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen konnte eine negative Korrelation zwischen den Werten für IGF-1 und laborchemischen Entzündungsmarkern wie dem CrP und der BSG gezeigt werden. Albumin war dabei mit IGF-1 positiv korreliert (127;129). Insbesondere bei M. Crohn-Patienten werden niedrige Werte für IGF-1 beschrieben (130). Auch in der vorliegenden Arbeit hatten Patienten mit M. Crohn, die eine höhere klinische und laborchemische Entzündungsaktivität aufwiesen, niedrigere Werte für Albumin und IGF-1. Tendenziell fanden sich bei Patienten mit M. Crohn auch niedrigere Werte für die größenkorrigierte Gesamtmuskelquerschnittsfläche verglichen mit Patienten mit Colitis ulcerosa. M. Crohn-Patienten scheinen also aufgrund der höheren Entzündungsaktivität ein größeres Risiko für einen Verlust an Muskelmasse aufzuweisen.

Bezüglich der Parameter der Knochendichte und –geometrie hatte sich, ebenfalls vor allem bei Patienten mit M. Crohn, eine erniedrigte trabekuläre Knochendichte gezeigt. Auch hier scheint die erhöhte Entzündungsaktivität kombiniert mit Malnutrition und Malabsorption bei Patienten mit M. Crohn einen wesentlichen



Einfluss zu haben. In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass vor allem Patienten mit M. Crohn von Veränderungen der Knochendichte und –struktur betroffen sind und sich unter Risiko für pathologische Knochenfrakturen befinden (53;68). Dabei ist es insbesondere der trabekuläre Knochen, der frühzeitig und sensitiv auf Veränderungen reagiert, die den Knochenstoffwechsel betreffen. Auch bei Dubner et al. fand sich bei 78 pädiatrischen Patienten mit M. Crohn in der pQCT-Messung an der Tibia bei Diagnosestellung eine erniedrigte trabekuläre Knochendichte (126). Ebenso hatte sich bei erwachsenen Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen histologisch in Knochenbiopsien am Beckenkamm eine Verringerung der trabekulären Knochendichte gezeigt (131). Im Gegensatz dazu fand sich bei pädiatrischen Patienten, die ebenfalls eine Knochenbiopsie am Beckenkamm erhalten hatten, ein leichtes Defizit des kortikalen Knochens, bei unauffälliger trabekulärer Knochenmasse (125).

Eine weitere wesentliche Auffälligkeit in der pQCT-Messung waren die Veränderungen der Knochengeometrie, insbesondere die Erniedrigung der Gesamtknochenquerschnittsfläche. Diese waren erneut bei Patienten mit M. Crohn vor allem zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ausgeprägt. Dabei ließen sich diese Veränderungen nur zum Teil durch die Wachstumsretardierung erklären und blieben auch nach Korrektur für die Körpergröße bestehen. Auch hier sind als Ursache die erhöhte Krankheitsaktivität und vermehrte Malnutrition wahrscheinlich. In der Gruppe der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren männliche Patienten von den Veränderungen der Knochengeometrie und Knochendichte stärker betroffen als weibliche Patienten. Auch bei Schmidt et al. fand sich das männliche Geschlecht als Risikofaktor für eine verringerte Knochendichte (132). Möglicherweise sind männliche Patienten durch den Einfluss der Entzündungsaktivität auf den Sexualhormonstatus, der auch maßgeblich an der Knochenentwicklung in der Pubertät beteiligt ist, stärker betroffen als weibliche Patienten.

Welcher Zusammenhang besteht nun zwischen einer erniedrigten Muskelmasse und der Entstehung von Osteopenie und Osteoporose? Die Muskelmasse und die durch sie auf den Knochen einwirkenden Kräfte sind nach dem Mechanostat-Modell von Frost entscheidende Einflussgrößen auf die Entwicklung einer normalen Knochengeometrie und Erlangung einer normalen Knochendichte (133). Die Belastung, die durch die Muskelaktivität auf den Knochen einwirkt, führt nach dieser Theorie bei Überschreiten eines bestimmten Grenzwertes zum Anbau von

Knochenmasse und zum Umbau der Knochenstruktur, um die Kräfte gleichmäßig auf den Knochen verteilen zu können. Eine intakte und adäquate Knochenstruktur und Knochenmasse sind notwendig, um die Belastbarkeit und Bruchfestigkeit des Knochens in der alltäglichen Belastung und bei besonderen Belastungssituationen zu gewährleisten. Eine Störung in der Knochenarchitektur könnte den Knochen destabilisieren und das Auftreten von pathologischen Frakturen begünstigen. Im Kollektiv der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird das gehäufte Auftreten solcher Frakturen bereits im Kindesalter und bei Diagnosestellung beschrieben (68). Der Quotient aus Knochenmineralgehalt und Muskelquerschnittsfläche (Bone mineral content/ Muscle cross sectional area; BMC/mCSA) zeigt an, ob ein physiologisches Zusammenspiel von Muskel und Knochen besteht. In der Gruppe der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigt sich im Vergleich zur deutlichen Reduktion der Muskelmasse eine geringer ausgeprägte Erniedrigung der Knochenmasse. Der BMC/mCSA ist dadurch in dieser Patientengruppe über die Norm hinaus erhöht. Die erste Auswirkung der Erkrankung auf die Einheit von Muskel und Knochen scheint ein deutlich negativer Effekt auf die Ausbildung einer adäquaten Muskelmasse zu sein. Diese Erkenntnis konnte durch die Anwendung der pQCT-Methode gewonnen werden, die eine gleichzeitige Beurteilung von Knochen und Muskel erlaubt.

Bei Patienten mit längerer Krankheitsdauer zeigt sich ein deutlich niedrigerer und z.T. im Normbereich befindlicher BMC/mCSA-Quotient. Das weist auf ein ausgewogenes Verhältnis von Muskelmasse zu Knochenmasse hin. Dabei ist die Muskelmasse im Verhältnis zum Normkollektiv insbesondere bei Patienten mit M. Crohn erniedrigt. Dies lässt die Vermutung zu, dass sich im Laufe der Erkrankung Muskel und Knochen auf einem gemeinsamen, unter der Norm befindlichen, Niveau stabilisiert haben. Der erste Schritt zu dieser Veränderung könnte, wie oben bereits ausgeführt, die bei Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beschriebene Erniedrigung der Muskelmasse sein, welche im Therapieverlauf nicht ausreichend aufgeholt werden konnte. Dabei muss diese Schlussfolgerung im Rahmen dieser Querschnittsstudie reine Hypothese bleiben. Bei Dubner et al. war eine erniedrigte Muskelmasse bei Patienten mit M. Crohn zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ebenfalls ein Risikofaktor für eine erniedrigte trabekuläre Knochendichte, aber auch für erniedrigte Parameter der Knochengeometrie. Dabei verbesserten sich diese Werte auch nach

Beginn einer adäquaten Therapie der Grunderkrankung im folgenden Jahr nur unzureichend und konnten sich nicht vollständig normalisieren (126).

Veränderungen des Knochens werden anhand ihres Pathomechanismus einer so genannten primären oder sekundären Knochenerkrankung zugeordnet. Dabei sind die Ursachen einer primären Knochenerkrankung direkt im Knochenstoffwechsel zu finden. Sekundäre Knochenerkrankungen werden durch äußere Einflüsse, wie zum Beispiel eine zu geringe Belastung bei fehlender Muskelmasse, hervorgerufen. Nach den bisher aufgeführten Punkten wären die Knochenveränderungen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen einer sekundären Knochenerkrankung durch ein Muskelkraftdefizit zuzuordnen (134). Insbesondere bei Patienten mit M. Crohn findet sich bereits zu Krankheitsbeginn eine erniedrigte trabekuläre Knochendichte kombiniert mit einer erhöhten kortikalen Knochendichte. Diese Besonderheit ist durch ein reduziertes Maß an Remodeling und damit das Fehlen eines wichtigen Strukturumbaus am Knochen zu erklären. Es lässt sich mutmaßen, dass diese Beeinträchtigung des Knochenmetabolismus durch Entzündungsmediatoren im Rahmen der chronischen Erkrankung hervorgerufen wird (116). Da der trabekuläre Knochen stoffwechselaktiver ist und schneller auf Einflüsse reagiert, würden sich negative Veränderungen in der Knochenbilanz zuerst an der trabekulären Knochendichte zeigen. Bei der Betrachtung der Laborparameter des Knochenstoffwechsels zeigt sich eine Korrelation zwischen der klinischen Entzündungsaktivität, gemessen mit dem modifizierten Lloyd-Still-Index, und dem CICP, einem Knochenaufbauparameter. Patienten mit hoher klinischer Entzündungsaktivität haben dabei niedrige Werte für das CICP. Wiederum trifft dies vor allem für Patienten mit Morbus Crohn zu, die eine insgesamt höhere Entzündungsaktivität aufweisen und einen signifikant niedrigeren Wert für das CICP gegenüber Patienten mit Colitis ulcerosa aufweisen. Auch Vihinen et al. fanden in ihrer Studie an pädiatrischen Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erniedrigte Parameter für den Knochenaufbau, insbesondere bei Patienten mit höherer Entzündungsaktivität (135). Die erhöhten Entzündungsmediatoren wie z.B. IL-1, IL-6 oder TNF- $\alpha$  könnten zu einem primär gestörten Knochenmetabolismus, also zu einer zusätzlich bestehenden primären Knochenerkrankung führen. In Untersuchungen an einem Mausmodell der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ließen sich solche negativen Einflüsse auf den Knochenmetabolismus durch Entzündungsmediatoren nachweisen (69). Durch die

Entdeckung des RANK/RANKL/Osteoprotegerin-Systems wird die Verkettung von Entzündungsaktivität und Knochenstoffwechsel erkennbar, bei der Entzündungsmediatoren Einfluss auf die Aktivität von Osteoklasten und Osteoblasten nehmen können (136). Bis zu 40% der Patienten in unserem Kollektiv wiesen erniedrigte Parameter des Knochenumsatzes, wie knochenspezifische alkalische Phosphatase, C-terminales Propeptid des Prokollagens oder Desoxypyridinolin auf. Es ist daher nicht verwunderlich, dass in vielen Studien an pädiatrischen Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen die Entzündungsaktivität als Risikofaktor für eine erniedrigte Knochendichte beschrieben wird. Dabei wird diese in der Höhe der Inflamationsparameter, aber auch in Form von Surrogatmarkern, wie der Dauer des Krankenhausaufenthalts oder der Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung, beschrieben (60;132).

Insgesamt ist also bei den Veränderungen am Knochen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wahrscheinlich von einer Kombination aus primärer als auch sekundärer Störung der Knochenentwicklung auszugehen.

Als weitere Risikofaktoren für eine erniedrigte Knochendichte wird in der Literatur ein Defizit an Vitamin D beschrieben (137). In unserer Studie hatten sowohl 20% der Patienten mit Neudiagnose, als auch 16% der Patienten mit längerer Erkrankungsdauer erniedrigte saisonal korrigierte Werte für Vitamin D. Dies könnte zusätzlich noch zu einem Mineralisierungsdefizit am Knochen im Sinne einer Osteomalazie führen.

Der Einfluss von Kortikosteroiden auf die Knochendichte bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Bei einem großen Kollektiv von Kindern und jungen Erwachsenen mit Morbus Crohn erwiesen sich eine tägliche Steroiddosis von  $> 7,5$  mg/d, eine Kumulativdosis von  $> 5000$  mg oder eine Gesamttherapiedauer mit Steroiden von  $> 12$  Monaten als Risikofaktoren für eine erniedrigte Knochendichte (60). Cowan et al. fanden einen Zusammenhang zwischen erniedrigtem Knochenmineralgehalt und der Anwendung von Steroidtherapie, aber keine Abhängigkeit zur Dosis (63). Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Paganelli et al. kein Zusammenhang zwischen der für die Knochenfläche korrigierten Knochendichte in der DXA-Messung und der kumulativen Steroiddosis oder der Dauer der Steroidtherapie (138). Auch bei Walther et al. konnte kein Unterschied in der Knochendichte zwischen steroidnaiven und mit Steroiden behandelten pädiatrischen Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

festgestellt werden (56). Allgemein ist es schwierig, zwischen möglichen negativen Einflüssen der Steroidtherapie auf den Knochen und negativen Einflüssen der hohen Entzündungsaktivität durch die Grunderkrankung zu unterscheiden. Die Notwendigkeit einer intensiven Steroidtherapie ist dabei immer mit einer hohen Entzündungsaktivität verknüpft. Eine Unterscheidung wäre nur bei Patienten möglich, die konsequent unter Meidung von Steroidgaben, z.B. mittels Ernährungstherapie, in Remission gebracht wurden. Insgesamt zeigte sich bei den Patienten aus dem hier vorliegenden Kollektiv, die mit systemischer Steroidtherapie behandelt wurden, eine Beeinträchtigung in der Größenentwicklung. Des Weiteren fielen zunächst Veränderungen in der Knochengeometrie auf. Diese waren jedoch nach Elimination des Faktors Wachstumsretardierung nicht mehr nachweisbar. Ein wesentlicher Effekt der Steroidbehandlung auf die Knochendichte ließ sich in dieser Arbeit nicht zeigen. Allenfalls fand sich ein Einfluss auf die Größenentwicklung, da die Behandlung mit Steroiden unter anderem zu negativen Veränderungen in der Wachstumshormon-IGF-1-Achse führen und somit Minderwuchs verursachen kann (139). Eine Differenzierung dieser Effekte von den Auswirkungen der erhöhten Entzündungsaktivität und der Malabsorption ist auch hier schwierig.

Um die negativen Auswirkungen von Inflammation und systemischer Steroidmedikation auf den Muskel und Knochen bei pädiatrischen Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen möglichst gering zu halten, erscheint die frühzeitige Durchführung von präventiven Maßnahmen notwendig. Neben einer langfristigen konsequenten Unterdrückung der Entzündungsaktivität, z.B. durch immunmodulierende Medikamente wie Azathioprin und die konsequente Anwendung einer Ernährungstherapie bei Crohn-Patienten im akuten Krankheitsschub, muss auch auf eine ausreichende Kalorienzufuhr und ein angepasstes Sportprogramm im schubfreien Intervall geachtet werden. Damit könnte der deutliche Verlust an Muskelmasse im Rahmen der chronisch entzündlichen Darmerkrankung minimiert werden und ein ausreichender Stimulus für eine adäquate Entwicklung von Knochendichte und -struktur erzeugt werden. Es ist weiterhin bekannt, dass die regelmäßige sportliche Aktivität im schubfreien Intervall zudem die Lebensqualität der Patienten erhöht (140). Auch könnte ein ausgewogenes Sportprogramm eine bereits unzureichende Muskelmasse und möglicherweise auch eine unzureichend ausgebildete Knochengeometrie und Knochenmasse bei Patienten mit CED, die sich noch im Wachstum befinden, im Verlauf verbessern. Somit könnte das Ziel einer

normalen peak bone mass im Erwachsenenalter erreicht und das Risiko für Osteopenie und Osteoporose im weiteren Lebensverlauf minimiert werden.

## 5 Zusammenfassung

Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) haben ein erhöhtes Risiko für Osteopenie und Osteoporose. Über das Auftreten von pathologischen Frakturen bereits im Kindesalter wurde in Einzelfällen berichtet. Die Genese von Osteopenie und Osteoporose bei Patienten mit CED beinhaltet neben Malnutrition und Malabsorption, Vitamin D-Mangel oder den Gebrauch von Steroiden v.a. die persistierende erhöhte Entzündungsaktivität und Immobilisation. Die Ursache der unzureichenden Knochendichte ist dabei schon im Kindes- und Jugendalter in einem ungenügenden Aufbau von Knochenmasse und einer mangelhaften Knochenstruktur zu suchen. Die in vielen Studien verwendete DXA-Methode (Dual Energy X-ray Absorptiometry) zur Messung der Knochendichte wird als zweidimensionales Summationsbild-Verfahren durch viele Faktoren, wie z.B. Wachstumsverzögerung, verspäteter Pubertätseintritt und veränderte Knochengeometrie bei pädiatrischen Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beeinflusst. Eine Messung der volumetrischen Knochendichte ist mit dieser Methode nicht möglich, mathematische Algorithmen erlauben eine Näherung. Mit Hilfe der peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT), einem Schichtbildverfahren, ist die Messung der volumetrischen Knochendichte auch im Kindesalter möglich.

In dieser Arbeit wurde in einer Querschnittsstudie an 143 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die im Dr. von Haunerschen Kinderspital in Betreuung sind, mittels der pQCT-Methode die Knochendichte und Parameter der Knochengeometrie am Radius der nicht-dominanten Hand bestimmt. 98 Patienten (68%) hatten die Diagnose eines M. Crohn, 45 Patienten (32%) eine Colitis ulcerosa. Das mittlere Alter betrug  $13,9 \pm 3,5$  Jahre. 84 (58,7%) der Patienten waren männlichen und 59 (41,3%) weiblichen Geschlechts. Bei 45 Patienten (32%) erfolgte die Messung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Erkrankung.

Mittels der pQCT-Methode wurden die trabekuläre Knochendichte am distalen Radius und die kortikale Knochendichte am proximalen Radius gemessen. Als wichtige Parameter der Knochengeometrie wurden u.a. die Gesamtknochenquerschnittsfläche und die Kortikalisfläche erfasst. Des Weiteren war es möglich, die Muskelquerschnittsfläche am Unterarm zu bestimmen und durch Bildung des Quotienten aus Knochenmineralgehalt und Muskelquerschnittsfläche die

Adaptation von Knochen und Muskel zu beurteilen. Das Knochenalter wurde durch ein Röntgenbild der linken Hand nach der Methode von Greulich und Pyle bestimmt. Die maximale isometrische Griffstärke wurde mittels eines Jamar Dynamometers gemessen. Es wurden zudem auxologische Parameter, die kumulative Steroiddosis, Krankheitsaktivitäts-Indizes (modifizierter Lloyd-Still-Index, Pediatric Crohn's Disease Activity Index, Colitis-Index) und laborchemischen Parameter der Entzündungsaktivität (CrP, BSG) und des Knochen- und Calciumstoffwechsels bestimmt, um Risikofaktoren für das Auftreten von Osteopenie und Osteoporose definieren zu können.

Die Patienten wiesen nach erfolgter Standardisierung eine signifikante Erniedrigung der Mittelwerte für Größe ( $-0,82 \pm 1,1$  SD), Gewicht ( $-0,77 \pm 1,0$  SD) und BMI ( $-0,52 \pm 1,2$  SD) auf (jeweils  $p < 0,001$ ). Zwanzig Prozent der Patienten hatten eine Körpergröße, die unter  $-2$  Standardabweichungen im Vergleich zum jeweiligen alters- und geschlechtsspezifischen Mittelwert des Normkollektivs lagen. Das Knochenalter war in der Gesamtgruppe mit  $0,72 \pm 1,5$  Jahren retardiert. Im Vergleich der Tanner-Stadien zur Altersverteilung zeigte sich eine verzögerte sexuelle Reifung: Das mittlere Alter für die frühe Pubertät (Tanner-Stadien 2 und 3) betrug  $14,0 \pm 1,3$  Jahre und für die späte Pubertät (Tanner-Stadien 4 und 5)  $16,8 \pm 2,1$  Jahre. Als wesentliches Ergebnis der pQCT-Untersuchung zeigte sich auch nach Korrektur für die Körpergröße eine deutliche Verringerung der Muskelmasse ( $-0,69 \pm 1,2$  SD,  $p < 0,001$ ). Diese bestand schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Davon waren vor allem Patienten mit M. Crohn betroffen ( $-0,78 \pm 1,3$  SD).

Bezüglich der Knochendichteparameter war insbesondere die trabekuläre Knochendichte ( $-0,40 \pm 1,3$  SD,  $p < 0,001$ ), ebenfalls vor allem bei Patienten mit M. Crohn, erniedrigt. Bezüglich der Parameter der Knochengeometrie zeigte sich eine signifikante Verringerung der Gesamtknochenquerschnittsfläche ( $-0,79 \pm 1,0$  SD,  $p < 0,001$ ). Veränderungen der Knochengeometrie persistierten auch nach Korrektur für die bei M. Crohn und Colitis ulcerosa vermehrt auftretende Wachstumsretardierung. In der Gruppe der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigte sich ein Missverhältnis zwischen Knochen und Muskel, erkennbar an einem deutlich positiven Quotienten von Knochenmineralgehalt zu Muskelquerschnittsfläche (BMC/mCSA). Im Unterschied dazu hatten Patienten mit seit längerer Zeit bestehender Erkrankung ein ausgewogenes Verhältnis von Muskel und Knochen (BMC/mCSA: 0,9 gegen 0,3,  $p < 0,05$ ). Dabei zeigte sich bei Patienten mit Erstdiagnose im Vergleich zu Patienten



mit seit längerer Zeit bestehender Erkrankung eine deutlich niedrigere Muskelmasse ( $-1,19 \pm 1,1$  SD gegen  $-0,47 \pm 1,1$  SD,  $p = 0,001$ ). Da sowohl die größenkorrigierten Werte der Gesamtknochenquerschnittsfläche ( $-0,48 \pm 1,1$  SD) als auch der Gesamtmuskelquerschnittsfläche ( $-0,47 \pm 1,2$  SD) bei Patienten mit seit längerer Zeit bestehender Erkrankung signifikant gegenüber dem Normkollektiv erniedrigt sind (jeweils  $p < 0,001$ ), haben sich Muskel und Knochen bei Patienten mit seit längerer Zeit bestehender Erkrankung auf einem insgesamt erniedrigten Niveau stabilisiert.

Als Risikofaktoren für eine erniedrigte Muskelmasse konnten in der multivariaten Regressionsanalyse Albumin unter dem Grenzwert von 3,7 mg/dl sowie eine über einen längeren Zeitraum bestehende erhöhte klinische Entzündungsaktivität, gemessen anhand des modifizierten Lloyd-Still-Index (modified Lloyd-Still-Score; mLSS), bestimmt werden. Patienten mit höherer Entzündungsaktivität, insbesondere Patienten mit M. Crohn, hatten eine deutlichere Erniedrigung der Knochen- und Muskelparameter. Die CrP-Werte zeigten eine negative Korrelation mit der Muskelmasse ( $r = -0,24$ ,  $p = 0,003$ ). Serumalbumin und der mLSS waren positiv mit der Muskelmasse korreliert ( $r = 0,33$  und  $r = 0,47$ ,  $p < 0,01$ ). Dabei hatten Patienten mit niedrigeren Werten für den mLSS eine höhere klinische Entzündungsaktivität. Patienten mit den niedrigsten Albuminwerten und dem niedrigsten mLSS, als Zeichen einer hohen klinischen Entzündungsaktivität, zeigten die geringste Muskelmasse (Vergleich der niedrigsten Albumintertile ( $< 3,7$  g/dl) mit der mittleren und hohen Albumintertile,  $p = 0,022$ ; niedrige ( $< 66$ ) gegen mittlere und hohe mLSS Tertile  $p = 0,0006$ ). Albuminwert und mLSS erklärten 41% der Variabilität der Muskelmasse in der multivariaten Regressionsanalyse. Daraus ergab sich ein Hinweis auf eine zusätzliche primäre Störung des Knochenstoffwechsels bei Patienten mit CED hervorgerufen durch Entzündungsmediatoren. Ein wesentlicher Einfluss der Therapie mit Kortikosteroiden auf die Knochen- und Muskelparameter ließ sich nicht ausmachen. Mit Steroiden behandelte Patienten zeigten jedoch eine deutlichere Tendenz zur Wachstumsretardierung (SD Größe:  $-1,01 \pm 1,0$  gegen  $-0,56 \pm 1,1$ ,  $p = 0,040$ ). Eine Differenzierung zwischen den Effekten einer erhöhten Entzündungsaktivität und den Effekten der daher notwendigen Steroidtherapie erwies sich als schwierig.

In dieser Querschnittsstudie fand sich bei einem großen Teil der Patienten eine negative Veränderung der Parameter der Knochengeometrie und Knochendichte.

Die Wachstumsretardierung, die bei vielen der Patienten feststellbar war, konnte nur zum Teil die Veränderungen in der Knochengeometrie erklären. Bei Kindern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen kam es schon früh in der Erkrankung zu einem deutlichen Verlust an Muskelmasse. Diese geringere Muskelmasse scheint hauptsächlich für die negativen Veränderungen am Knochen verantwortlich zu sein. Der Knochen adaptiert sich im Krankheitsverlauf an die zu niedrige Muskelmasse, so dass sich Knochen und Muskel auf einem niedrigen Niveau stabilisieren. Eine erhöhte klinische Entzündungsaktivität und ein niedrigeres Albumin sind Risikofaktoren für eine niedrige Muskelmasse. Eine Präventionsstrategie zur Vermeidung von Osteopenie und Osteoporose bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sollte eine langfristige konsequente Unterdrückung der Entzündungsaktivität z.B. durch Immunmodulation mit Azathioprin beinhalten. Die Bekämpfung der Entzündungsaktivität im akuten Schub kann dabei, zumindest bei Patienten mit M. Crohn, durch die Anwendung der Ernährungstherapie durchgeführt werden. Somit wäre ein Verzicht auf die systemische Steroidtherapie möglich, die für den Knochen nachteilige Auswirkungen haben könnte. Zudem sollte intensiver auf eine ausreichende Kaloriensubstitution und die Notwendigkeit von Sportprogrammen für Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen geachtet werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- (1) Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126(6):1504-1517.
- (2) Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugier L et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996; 379(6568):821-823.
- (3) Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A et al. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(7):949-954.
- (4) Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15(21):2570-2578.
- (5) Van Hogezaand RA, Hamdy NA. Skeletal morbidity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006;(243):59-64.
- (6) Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369(9573):1627-1640.
- (7) Soderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzen LE, Lindmark T, Wiren M et al. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut* 2002; 50(3):307-313.
- (8) Buhner S, Buning C, Genschel J, Kling K, Herrmann D, Dignass A et al. Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation? *Gut* 2006; 55(3):342-347.
- (9) Irvine EJ, Marshall JK. Increased intestinal permeability precedes the onset of Crohn's disease in a subject with familial risk. *Gastroenterology* 2000; 119(6):1740-1744.
- (10) Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 2000; 68(12):7010-7017.
- (11) Rhee SH, Im E, Riegler M, Kokkotou E, O'brien M, Pothoulakis C. Pathophysiological role of Toll-like receptor 5 engagement by bacterial flagellin in colonic inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(38):13610-13615.
- (12) Franchimont D, Vermeire S, El Housni H, Pierik M, Van Steen K, Gustot T et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53(7):987-992.

- (13) Papadakis KA, Zhu D, Prehn JL, Landers C, Avanesyan A, Lafkas G et al. Dominant role for TL1A/DR3 pathway in IL-12 plus IL-18-induced IFN-gamma production by peripheral blood and mucosal CCR9+ T lymphocytes. *J Immunol* 2005; 174(8):4985-4990.
- (14) Steinman RM, Nussenzweig MC. Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(1):351-358.
- (15) Cruickshank SM, McVay LD, Baumgart DC, Felsburg PJ, Carding SR. Colonic epithelial cell mediated suppression of CD4 T cell activation. *Gut* 2004; 53(5):678-684.
- (16) Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124(7):1774-1785.
- (17) Ina K, Itoh J, Fukushima K, Kusugami K, Yamaguchi T, Kyokane K et al. Resistance of Crohn's disease T cells to multiple apoptotic signals is associated with a Bcl-2/Bax mucosal imbalance. *J Immunol* 1999; 163(2):1081-1090.
- (18) Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006; 441(7090):231-234.
- (19) Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(5):1342-1352.
- (20) Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18(3):481-496.
- (21) Russell RK, Satsangi J. IBD: a family affair. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18(3):525-539.
- (22) Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29(7):990-996.
- (23) Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996; 312(7023):95-96.
- (24) Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(10):1075-1081.
- (25) Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115(1):182-205.

- (26) Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJ et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122(4):867-874.
- (27) Hyams JS, Markowitz JF. Can we alter the natural history of Crohn disease in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(3):262-272.
- (28) Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, Hang T, Gaiennie J, Landers CJ et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123(3):679-688.
- (29) Lacher M, Schroepf S, Ballauff A, Lohse P, von Schweinitz D, Kappler R et al. Autophagy 16-like 1 rs2241880 G allele is associated with Crohn's disease in German children. *Acta Paediatr* 2009; 98(11):1835-1840.
- (30) Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28(2):255-81, VII.
- (31) Fish D, Kugathasan S. Inflammatory bowel disease. *Adolesc Med Clin* 2004; 15(1):67-90, IX.
- (32) Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32(3):967-95, VIII.
- (33) Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28(2):445-458.
- (34) Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115(4):822-829.
- (35) Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33(1):14-22.
- (36) Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44(2):265-267.
- (37) Abitbol V, Roux C, Chaussade S, Guillemant S, Kolta S, Dougados M et al. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 108(2):417-422.
- (38) Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi PG. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med* 2000; 247(1):63-70.

- (39) Bernstein CN, Seeger LL, Sayre JW, Anton PA, Artinian L, Shanahan F. Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and not disease diagnosis. *J Bone Miner Res* 1995; 10(2):250-256.
- (40) Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000; 133(10):795-799.
- (41) Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40(2):228-233.
- (42) Dinca M, Fries W, Luisetto G, Peccolo F, Bottega F, Leone L et al. Evolution of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(5):1292-1297.
- (43) Ghosh S, Cowen S, Hannan WJ, Ferguson A. Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. *Gastroenterology* 1994; 107(4):1031-1039.
- (44) Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut* 1997; 40(3):313-319.
- (45) Klaus J, Armbrrecht G, Steinkamp M, Bruckel J, Rieber A, Adler G et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut* 2002; 51(5):654-658.
- (46) Martin JP, Tonge KA, Bhonsle U, Jacyna MR, Levi J. Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(5):537-541.
- (47) Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H. Reduced bone mineral density and unbalanced bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4(4):268-275.
- (48) Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, Manelius JJ, Lehtola JK. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37(1):71-76.
- (49) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843:1-129.
- (50) Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10(4):259-264.
- (51) Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008; 11(1):6-21.

- (52) Compston JE. Review article: osteoporosis, corticosteroids and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(3):237-250.
- (53) Gokhale R, Favus MJ, Karrison T, Sutton MM, Rich B, Kirschner BS. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 114(5):902-911.
- (54) Issenman RM, Atkinson SA, Radoja C, Fraher L. Longitudinal assessment of growth, mineral metabolism, and bone mass in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17(4):401-406.
- (55) Herzog D, Bishop N, Glorieux F, Seidman EG. Interpretation of bone mineral density values in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4(4):261-267.
- (56) Walther F, Fusch C, Radke M, Beckert S, Findeisen A. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43(1):42-51.
- (57) Ahmed SF, Horrocks IA, Patterson T, Zaidi S, Ling SC, McGrogan P et al. Bone mineral assessment by dual energy X-ray absorptiometry in children with inflammatory bowel disease: evaluation by age or bone area. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38(3):276-280.
- (58) Schoon EJ, Blok BM, Geerling BJ, Russel MG, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119(5):1203-1208.
- (59) Schoon EJ, Muller MC, Vermeer C, Schurgers LJ, Brummer RJ, Stockbrugger RW. Low serum and bone vitamin K status in patients with longstanding Crohn's disease: another pathogenetic factor of osteoporosis in Crohn's disease? *Gut* 2001; 48(4):473-477.
- (60) Semeao EJ, Jawad AF, Stouffer NO, Zemel BS, Piccoli DA, Stallings VA. Risk factors for low bone mineral density in children and young adults with Crohn's disease. *J Pediatr* 1999; 135(5):593-600.
- (61) Thearle M, Horlick M, Bilezikian JP, Levy J, Gertner JM, Levine LS et al. Osteoporosis: an unusual presentation of childhood Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(6):2122-2126.
- (62) Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998; 42(2):188-194.
- (63) Cowan FJ, Warner JT, Dunstan FD, Evans WD, Gregory JW, Jenkins HR. Inflammatory bowel disease and predisposition to osteopenia. *Arch Dis Child* 1997; 76(4):325-329.
- (64) Kutilek S, Bayer M, Fruhauf P. Growth failure and decreased ultrasound parameters of bone density in children with inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2001; 17(1):83.

- (65) Schulte CM, Dignass AU, Goebell H, Roher HD, Schulte KM. Genetic factors determine extent of bone loss in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119(4):909-920.
- (66) Compston JE, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987; 28(4):410-415.
- (67) Pigot F, Roux C, Chaussade S, Hardelin D, Pelleter O, Du Puy MT et al. Low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1992; 37(9):1396-1403.
- (68) Semeao EJ, Stallings VA, Peck SN, Piccoli DA. Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112(5):1710-1713.
- (69) Hyams JS, Wyzga N, Kreutzer DL, Justinich CJ, Gronowicz GA. Alterations in bone metabolism in children with inflammatory bowel disease: an in vitro study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24(3):289-295.
- (70) Canalis E. Effects of tumor necrosis factor on bone formation in vitro. *Endocrinology* 1987; 121(5):1596-1604.
- (71) Hughes FJ, Howells GL. Interleukin-6 inhibits bone formation in vitro. *Bone Miner* 1993; 21(1):21-28.
- (72) Lin CL, Moniz C, Chambers TJ, Chow JW. Colitis causes bone loss in rats through suppression of bone formation. *Gastroenterology* 1996; 111(5):1263-1271.
- (73) Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332(5):305-311.
- (74) Meghji S. Bone remodelling. *Br Dent J* 1992; 172(6):235-242.
- (75) Stashenko P, Dewhirst FE, Rooney ML, Desjardins LA, Heeley JD. Interleukin-1 beta is a potent inhibitor of bone formation in vitro. *J Bone Miner Res* 1987; 2(6):559-565.
- (76) Hofbauer LC. Pathophysiology of RANK ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG). *Ann Endocrinol (Paris)* 2006; 67(2):139-141.
- (77) Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Ludwiczek O, Gabriel M, Obrist P et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. *Gut* 2005; 54(4):479-487.
- (78) Li P, Schwarz EM, O'Keefe RJ, Ma L, Boyce BF, Xing L. RANK signaling is not required for TNF-alpha-mediated increase in CD11(hi) osteoclast precursors but is essential for mature osteoclast formation in TNF-alpha-mediated inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res* 2004; 19(2):207-213.



- (79) Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 2000; 106(12):1481-1488.
- (80) Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003; 111(6):821-831.
- (81) Charatcharoenwithaya N, Khosla S, Atkinson EJ, McCready LK, Riggs BL. Effect of blockade of TNF-alpha and interleukin-1 action on bone resorption in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2007; 22(5):724-729.
- (82) Lee SK, Gardner AE, Kalinowski JF, Jastrzebski SL, Lorenzo JA. RANKL-stimulated osteoclast-like cell formation in vitro is partially dependent on endogenous interleukin-1 production. *Bone* 2006; 38(5):678-685.
- (83) Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115(2):282-290.
- (84) Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S, Levine AC. Interactive effect of interleukin-6 and prostaglandin E2 on osteoclastogenesis via the OPG/RANKL/RANK system. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068:225-233.
- (85) Wong PK, Quinn JM, Sims NA, van Nieuwenhuijze A, Campbell IK, Wicks IP. Interleukin-6 modulates production of T lymphocyte-derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1):158-168.
- (86) Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999; 103(9):1345-1352.
- (87) Ashcroft AJ, Cruickshank SM, Croucher PI, Perry MJ, Rollinson S, Lippitt JM et al. Colonic dendritic cells, intestinal inflammation, and T cell-mediated bone destruction are modulated by recombinant osteoprotegerin. *Immunity* 2003; 19(6):849-861.
- (88) Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102(2):274-282.
- (89) Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140(10):4382-4389.
- (90) Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH. Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest* 1979; 64(2):655-665.

- (91) Pantelakis SN, Sinaniotis CA, Sbirakis S, Ikkos D, Doxiadis SA. Night and day growth hormone levels during treatment with corticosteroids and corticotrophin. *Arch Dis Child* 1972; 47(254):605-608.
- (92) Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, Luthke M, Rolf C, Behre HM et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998; 11(1):41-45.
- (93) Sakakura M, Takebe K, Nakagawa S. Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long-term treatment with glucocorticoids in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40(5):774-779.
- (94) Dear KL, Compston JE, Hunter JO. Treatments for Crohn's disease that minimise steroid doses are associated with a reduced risk of osteoporosis. *Clin Nutr* 2001; 20(6):541-546.
- (95) Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis-the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41(1):1-7.
- (96) Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12(4):439-447.
- (97) Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989; 298(6666):82-86.
- (98) Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(2):171-177.
- (99) Brandt I, Reinken L. The growth rate of healthy children in the first 16 years: Bonn-Dortmund longitudinal developmental study. *Klin Padiatr* 1988; 200(6):451-456.
- (100) Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2 ed. Palo Alto: Stanford University Press, 1959.
- (101) Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44(235):291-303.
- (102) Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45(239):13-23.
- (103) Prader A, Largo RH, Wolf C. Timing of pubertal growth and maturation in the first Zurich longitudinal growth study. *Acta Paediatr Hung* 1984; 25(1-2):155-159.
- (104) Schoenau E, Neu CM, Beck B, Manz F, Rauch F. Bone mineral content per muscle cross-sectional area as an index of the functional muscle-bone unit. *J Bone Miner Res* 2002; 17(6):1095-1101.

- (105) Neu CM, Manz F, Rauch F, Merkel A, Schoenau E. Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and adolescents: a study using peripheral quantitative computed tomography. *Bone* 2001; 28(2):227-232.
- (106) Neu CM, Rauch F, Manz F, Schoenau E. Modeling of cross-sectional bone size, mass and geometry at the proximal radius: a study of normal bone development using peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 2001; 12(7):538-547.
- (107) Rauch F, Neu CM, Wassmer G, Beck B, Rieger-Wettengl G, Rietschel E et al. Muscle analysis by measurement of maximal isometric grip force: new reference data and clinical applications in pediatrics. *Pediatr Res* 2002; 51(4):505-510.
- (108) Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, Zholudev A, Horr B, Shih MC et al. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 2006; 118(5):1950-1961.
- (109) Bourges O, Dorgeret S, Alberti C, Hugot JP, Sebag G, Cezard JP. Low bone mineral density in children with Crohn's disease. *Arch Pediatr* 2004; 11(7):800-806.
- (110) Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 95(6):1523-1527.
- (111) Markowitz J, Grancher K, Rosa J, Aiges H, Daum F. Growth failure in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16(4):373-380.
- (112) Alemzadeh N, Rekers-Mombarg LT, Mearin ML, Wit JM, Lamers CB, van Hogezaand RA. Adult height in patients with early onset of Crohn's disease. *Gut* 2002; 51(1):26-29.
- (113) Sentongo TA, Semeao EJ, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Growth, body composition, and nutritional status in children and adolescents with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31(1):33-40.
- (114) Griffiths AM. Growth retardation in early-onset inflammatory bowel disease: should we monitor and treat these patients differently? *Dig Dis* 2009; 27(3):404-411.
- (115) Ahmed SF, Wong JS, McGrogan P. Improving growth in children with inflammatory bowel disease. *Horm Res* 2007; 68 Suppl 5:117-121.
- (116) MacRae VE, Wong SC, Farquharson C, Ahmed SF. Cytokine actions in growth disorders associated with pediatric chronic inflammatory diseases (review). *Int J Mol Med* 2006; 18(6):1011-1018.
- (117) Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut* 1993; 34(7):939-943.

- (118) Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, Markowitz J, Rosh J, Mack D et al. Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with crohn disease despite current treatment paradigms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(2):168-174.
- (119) Hildebrand H, Karlberg J, Kristiansson B. Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18(2):165-173.
- (120) Wine E, Reif SS, Leshinsky-Silver E, Weiss B, Shaoul RR, Shamir R et al. Pediatric Crohn's disease and growth retardation: the role of genotype, phenotype, and disease severity. *Pediatrics* 2004; 114(5):1281-1286.
- (121) Kirschner BS. Growth and development in chronic inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990; 366:98-104.
- (122) Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003; 88(11):995-1000.
- (123) Ballinger AB, Camacho-Hubner C, Croft NM. Growth failure and intestinal inflammation. *QJM* 2001; 94(3):121-125.
- (124) Burnham JM, Shults J, Semeao E, Foster BJ, Zemel BS, Stallings VA et al. Body-composition alterations consistent with cachexia in children and young adults with Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(2):413-420.
- (125) Ward LM, Rauch F, Matzinger MA, Benchimol EI, Boland M, Mack DR. Iliac bone histomorphometry in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int* 2009.
- (126) Dubner SE, Shults J, Baldassano RN, Zemel BS, Thayu M, Burnham JM et al. Longitudinal assessment of bone density and structure in an incident cohort of children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 136(1):123-130.
- (127) Eivindson M, Nielsen JN, Gronbaek H, Flyvbjerg A, Hey H. The insulin-like growth factor system and markers of inflammation in adult patients with inflammatory bowel disease. *Horm Res* 2005; 64(1):9-15.
- (128) Heszele MF, Price SR. Insulin-like growth factor I: the yin and yang of muscle atrophy. *Endocrinology* 2004; 145(11):4803-4805.
- (129) Street ME, de'Angelis G, Camacho-Hubner C, Giovannelli G, Ziveri MA, Bacchini PL et al. Relationships between serum IGF-1, IGFBP-2, interleukin-1beta and interleukin-6 in inflammatory bowel disease. *Horm Res* 2004; 61(4):159-164.
- (130) Beattie RM, Camacho-Hubner C, Wacharasindhu S, Cotterill AM, Walker-Smith JA, Savage MO. Responsiveness of IGF-I and IGFBP-3 to therapeutic intervention in children and adolescents with Crohn's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49(4):483-489.

- (131) Croucher PI, Vedi S, Motley RJ, Garrahan NJ, Stanton MR, Compston JE. Reduced bone formation in patients with osteoporosis associated with inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int* 1993; 3(5):236-241.
- (132) Schmidt S, Mellstrom D, Norjavaara E, Sundh SV, Saalman R. Low bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a population-based study from Western Sweden. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(12):1844-1850.
- (133) Schoenau E, Frost HM. The "muscle-bone unit" in children and adolescents. *Calcif Tissue Int* 2002; 70(5):405-407.
- (134) Schoenau E, Fricke O. Mechanical influences on bone development in children. *Eur J Endocrinol* 2008; 159 Suppl 1:S27-S31.
- (135) Vihinen MK, Kolho KL, Ashorn M, Verkasalo M, Raivio T. Bone turnover and metabolism in paediatric patients with inflammatory bowel disease treated with systemic glucocorticoids. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(6):693-698.
- (136) Clowes JA, Riggs BL, Khosla S. The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunol Rev* 2005; 208:207-227.
- (137) Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(2):192-199.
- (138) Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, Civitelli F, Canitano N, Viola F et al. Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(4):416-423.
- (139) Hochberg Z. Mechanisms of steroid impairment of growth. *Horm Res* 2002; 58 Suppl 1:33-38.
- (140) Loudon CP, Corroll V, Butcher J, Rawsthorne P, Bernstein CN. The effects of physical exercise on patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(3):697-703.

## **7 Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1:	Standardisierte Werte für die Körpergröße bei Patienten bei Erstdiagnose	27
Abb. 2:	Standardisierte Werte für die Körpergröße bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	27
Abb. 3:	Standardisierte Werte für das Körpergewicht bei Patienten bei Erstdiagnose	28
Abb. 4:	Standardisierte Werte für das Körpergewicht bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	28
Abb. 5:	Standardisierte Werte für den BMI bei Patienten bei Erstdiagnose	29
Abb. 6:	Standardisierte Werte für den BMI bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	29
Abb. 7:	CrP Werte (mg/dl) bei Patienten bei Erstdiagnose	31
Abb. 8:	CrP Werte (mg/dl) bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	31
Abb. 9:	Blutsenkungsgeschwindigkeit (1. Stunde) bei Patienten bei Erstdiagnose	32
Abb. 10:	Blutsenkungsgeschwindigkeit (1. Stunde) bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	32
Abb. 11:	Modifizierter Lloyd-Still-Index bei Patienten bei Erstdiagnose	33
Abb. 12:	Modifizierter Lloyd-Still-Index bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	33

Abb. 13:	Albuminwerte bei Patienten bei Erstdiagnose	35
Abb. 14:	Albuminwerte bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	35
Abb. 15:	Gesamteiweißwerte bei Patienten bei Erstdiagnose	36
Abb. 16:	Gesamteiweißwerte bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	36
Abb. 17:	IGF-1-Werte bei Patienten bei Erstdiagnose	37
Abb. 18:	IGF-1-Werte bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	37
Abb. 19:	Durchführung einer pQCT-Messung am Unterarm	42
Abb. 20:	Auswertungsblatt einer pQCT-Untersuchung am Unterarm	42
Abb. 21:	Standardisierte Werte für die trabekuläre Knochendichte bei Patienten bei Erstdiagnose	46
Abb. 22:	Standardisierte Werte für die trabekuläre Knochendichte bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	46
Abb. 23:	Standardisierte Werte für die kortikale Knochendichte bei Patienten bei Erstdiagnose	47
Abb. 24:	Standardisierte Werte für die kortikale Knochendichte bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	47
Abb. 25:	Standardisierte Werte für die Gesamtknochenquerschnittsfläche diaphysär bei Patienten bei Erstdiagnose	48

Abb. 26:	Standardisierte Werte für die Gesamtknochenquerschnittsfläche diaphysär bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	48
Abb. 27:	Standardisierte Werte für die Kortikalisfläche diaphysär bei Patienten bei Erstdiagnose	49
Abb. 28:	Standardisierte Werte für die Kortikalisfläche diaphysär bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	49
Abb. 29:	Standardisierte Werte für die Muskelquerschnittsfläche bei Patienten bei Erstdiagnose	50
Abb. 30:	Standardisierte Werte für die Muskelquerschnittsfläche bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	50
Abb. 31:	Standardisierte Werte für die Griffstärke bei Patienten bei Erstdiagnose	51
Abb. 32:	Standardisierte Werte für die Griffstärke bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	51
Abb. 33:	Quotient aus Knochenmineralgehalt und standardisierter Muskelquerschnittsfläche bei Patienten bei Erstdiagnose	52
Abb. 34:	Quotient aus Knochenmineralgehalt und standardisierter Muskelquerschnittsfläche bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	52
Abb. 35:	Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Gesamtknochenquerschnittsfläche diaphysär bei Patienten bei Erstdiagnose	53
Abb. 36:	Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Gesamtknochenquerschnittsfläche diaphysär bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	53



Abb. 37:	Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Kortikalisfläche diaphysär bei Patienten bei Erstdiagnose	54
Abb. 38:	Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Kortikalisfläche diaphysär bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	54
Abb. 39:	Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Muskelquerschnittsfläche bei Patienten bei Erstdiagnose	55
Abb. 40:	Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Muskelquerschnittsfläche bei Patienten mit länger bestehender Erkrankung	55
Abb. 41:	Standardisierte Werte für die trabekuläre Knochendichte bei Patienten ohne systemische Steroidmedikation	58
Abb. 42:	Standardisierte Werte für die trabekuläre Knochendichte bei Patienten mit systemischer Steroidmedikation	58
Abb. 43:	Standardisierte Werte für die kortikale Knochendichte bei Patienten ohne systemische Steroidmedikation	59
Abb. 44:	Standardisierte Werte für die kortikale Knochendichte bei Patienten mit systemischer Steroidmedikation	59
Abb. 45:	Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Gesamtknochenquerschnittsfläche diaphysär bei Patienten ohne systemische Steroidmedikation	60
Abb. 46:	Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Gesamtknochenquerschnittsfläche diaphysär bei Patienten mit systemischer Steroidmedikation	60
Abb. 47:	Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Kortikalisfläche diaphysär bei Patienten ohne systemische Steroidmedikation	61

Abb. 48:	Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Kortikalisfläche diaphysär bei Patienten mit systemischer Steroidmedikation	61
Abb. 49:	Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Muskelquerschnittsfläche bei Patienten ohne systemische Steroidmedikation	62
Abb. 50:	Standardisierte Werte für die größenkorrigierte Muskelquerschnittsfläche bei Patienten mit systemischer Steroidmedikation	62

## **8 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Auflistung der wichtigsten Messparameter der pQCT-Messung	20
Tabelle 2:	Übersicht über das Patientenkollektiv	24
Tabelle 3:	Parameter der Krankheitsaktivität, des Knochenstoffwechsels und Medikation	40
Tabelle 4:	Parameter der pQCT-Messung	43
Tabelle 5:	Vergleich der Patientengruppen mit bzw. ohne systemische Steroidmedikation	57

## 9 Abkürzungsverzeichnis

aBMD	<u>A</u> real <u>b</u> one <u>m</u> ineral <u>d</u> ensity
ANCA	<u>A</u> nti- <u>N</u> eutrophilen- <u>c</u> ytoplasmatischer <u>A</u> ntikörper
aP	<u>A</u> lkaline <u>p</u> hosphatase
ASA	<u>A</u> minosalicylic <u>a</u> cid
baP	<u>B</u> one <u>a</u> lkaline <u>p</u> hosphatase
ASCA	<u>A</u> nti- <u>S</u> accharomyces <u>c</u> erevisiae <u>A</u> ntikörper
BMC	<u>B</u> one <u>m</u> ineral <u>c</u> ontent
BMD	<u>B</u> one <u>m</u> ineral <u>d</u> ensity
BMI	<u>B</u> ody <u>m</u> ass <u>i</u> ndex
BSG	<u>B</u> lutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CARD	<u>C</u> aspase- <u>a</u> ctivated <u>r</u> ecruitment <u>d</u> omains
CED	<u>C</u> hronisch <u>e</u> ntzündliche <u>D</u> armerkrankungen
CICP	<u>C</u> arboxy-terminal <u>p</u> ropeptide of type <u>I</u> <u>c</u> ollagen
CrP	<u>C</u> - <u>r</u> eaktives <u>P</u> rotein
CU	<u>C</u> olitis <u>u</u> lcerosa
CSA	<u>C</u> ross- <u>s</u> ectional <u>a</u> rea
DONALD	<u>D</u> ortmund <u>n</u> utritional and <u>a</u> nthropometric <u>l</u> ongitudinally <u>d</u> esigned study
Dpd	<u>D</u> esoxypyridinolin
DXA	<u>D</u> ual energy <u>X</u> -ray <u>a</u> bsorptiometry
ESPGHAN	<u>E</u> uropean <u>S</u> ociety for <u>P</u> aediatric <u>G</u> astroenterology, <u>H</u> epatology <u>a</u> nd <u>N</u> utrition
FSH	<u>F</u> ollikel <u>s</u> timulierendes <u>H</u> ormon
GIT	<u>G</u> astrointestinaltrakt
HLA	<u>H</u> uman <u>l</u> eukocyte <u>a</u> ntigen
IBD	<u>I</u> nflammatory <u>b</u> owel <u>d</u> isease
Ig	<u>I</u> mmunglobulin
IGF	<u>I</u> nsulin-like <u>g</u> rowth <u>f</u> actor
IGFBP	<u>I</u> nsulin-like <u>g</u> rowth <u>f</u> actor <u>b</u> inding <u>p</u> rotein
IL	<u>I</u> nterleukin
iPTH	<u>I</u> mmunoreaktives <u>P</u> arathormon
LH	<u>L</u> uteinisierendes <u>H</u> ormon
MC	<u>M</u> orbus <u>C</u> rohn
mCSA	<u>M</u> uscle <u>c</u> ross- <u>s</u> ectional <u>a</u> rea

mLSS	<u>M</u> odified <u>L</u> loyd- <u>S</u> till- <u>S</u> core
MRT	<u>M</u> agnet <u>r</u> esonanz <u>t</u> omographie
NOD	<u>N</u> ucleotide-binding <u>o</u> ligomerization <u>d</u> omain
NF-κB	<u>N</u> uclear <u>f</u> actor <u>κ</u> B
PCDAI	<u>P</u> ediatric <u>C</u> rohn`s <u>D</u> isease <u>A</u> ctivity <u>I</u> ndex
pQCT	<u>P</u> eripheral <u>q</u> uantitative <u>c</u> omputed <u>t</u> omography
RANK	<u>R</u> eceptor <u>a</u> ctivator <u>n</u> uclear factor <u>κ</u> B
RANKL	<u>R</u> eceptor <u>a</u> ctivator <u>n</u> uclear factor <u>κ</u> B <u>l</u> igand
sRANKL	<u>S</u> oluble <u>r</u> eceptor <u>a</u> ctivator <u>n</u> uclear factor <u>κ</u> B <u>l</u> igand
SD	<u>S</u> tandard <u>d</u> eviation
TGF	<u>T</u> ransforming (tumor) <u>g</u> rowth <u>f</u> actor
TLR	<u>T</u> oll- <u>l</u> ike <u>R</u> ezeptor
TNF-α	<u>T</u> umor <u>n</u> ecrosis <u>f</u> actor- <u>α</u>
WHO	<u>W</u> orld <u>H</u> ealth <u>O</u> rganization

## **10 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. Sibylle Koletzko für die Überlassung des Themas, Ihre kompetente Betreuung und Ihre beständige Motivation. Während der Ausbildung in der von Ihr geführten Abteilung für pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie erhielt ich die Gelegenheit, umfangreiches Wissen und klinische Erfahrung auf diesem interessanten Gebiet der Pädiatrie zu sammeln.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau PD Dr. Susanne Bechthold-Dalla Pozza für die Mitbetreuung der Doktorarbeit, insbesondere in allen Fragen zur Durchführung und Auswertung der pQCT-Messungen, bedanken und Frau Birgit Filipiak-Pittroff (MSc) meinen Dank aussprechen, die bei der statistischen Auswertung der gesammelten Daten behilflich war.

Ein herzlicher Dank geht an meine Lebensgefährtin Frau Dr. Julia Höfele, die mir in allen schwierigen Situationen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Zudem möchte ich mich bei meinen Kolleginnen und Kollegen Frau Dr. Yvonne Leitner, Frau Dr. Beate Kusser, Frau Dr. Stefanie Putzker und Herrn Dr. Oliver Fuchs für Ihre tatkräftige Unterstützung bedanken. Weiterhin möchte ich mich bei Frau Amalie Busch und Frau Gisela Hendler für die Bestimmung von IGF-1, IGFBP-3 und CICP bedanken. Mein Dank geht auch an Herrn Professor Dr. Hans-Peter Schwarz von der Abteilung für pädiatrische Endokrinologie, der mich während meiner klinischen Ausbildung lange Zeit finanziell unterstützt hat.

Ein abschließender Dank gilt dem gesamten Team der Abteilung für pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie, insbesondere Frau Dr. Tina Arenz, die an dieser Studie mitgewirkt haben.

## **11 Lebenslauf**

Martin Anton Alberer,  
geboren am 02.09.1975 in München  
Ledig, keine Kinder  
Nationalität: deutsch

### **Schul Ausbildung**

Grundschule Burgkirchen/Alz	1982 - 1986
König-Karlmann-Gymnasium, Altötting	1986 - 1995

### **Zivildienst**

Ruperti-Werkstätten GmbH Altötting, Fördergruppe für Schwerstbehinderte	1995 - 1996
--	-------------

### **Hochschulausbildung**

Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München	1996 - 2002
--	-------------

### **Ärztliche Tätigkeit**

Ausbildung zum Facharzt für Pädiatrie Dr. von Haunersches Kinderspital Ludwig-Maximilians-Universität, München	2003 – 2010
--	-------------

Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin

Ludwig-Maximilians-Universität, München	seit 2010
---	-----------